

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 3 月 1 日 (01.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/023768 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/75 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

白鳥 修司 (SHIROTORI, Shuji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/316331

(22) 国際出願日: 2006 年 8 月 21 日 (21.08.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/710671 2005 年 8 月 24 日 (24.08.2005) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松嶋 知広 (MAT-SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 高橋 恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 船坂 勢津雄 (FUNASAKA, Setsuo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 尾葉石 浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

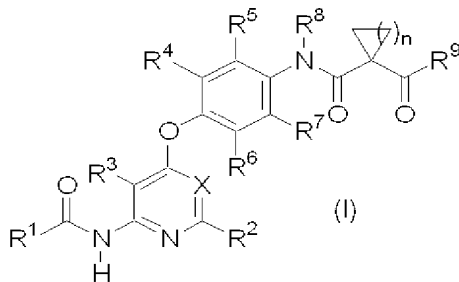
添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PYRIDINE DERIVATIVE AND PYRIMIDINE DERIVATIVE (3)

(54) 発明の名称: 新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体 (3)



(57) Abstract: A compound represented by the general formula: (I) (wherein R^1 means a 3- to 10-membered nonaromatic heterocyclic group or the like; R^2 and R^3 mean a hydrogen atom; R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are the same or different and mean a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkyl group or the like; R^8 means a hydrogen atom or the like; R^9 means a 3- to 10-membered nonaromatic heterocyclic group or the like; n means an integer of 1 to 2; and X means a group represented by the formula $-CH=$ or a nitrogen atom), a salt thereof or a hydrate thereof has an excellent hepatocyte growth factor receptor (HGFR) inhibitory action, and exhibits an anti-tumor action, angiogenesis inhibitory action or cancer metastasis inhibitory action.

(57) 要約: 一般式 (式中、 R^1 は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。 R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なつて、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基などを意味する。 R^8 は、水素原子などを意味する。 R^9 は、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。 n は、1 ないし 2 の整数を意味する。 X は、式 $-CH=$ で表される基または窒素原子を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた肝細胞増殖因子受容体 (HGFR) 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す。

明 細 書

新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体(3)

技術分野

- [0001] 本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有する新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

背景技術

- [0002] 膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体(Hepatocyte growth factor receptor; 以下、「HGFR」と略す)の過剰発現が報告されている(非特許文献1)。これら腫瘍細胞に発現したHGFRは、恒常的に、または肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor; 以下、「HGF」と略す)に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己リン酸化を起こすため、癌悪性化(異常増殖、浸潤または転移能亢進)に関与しているものと考えられている。
- [0003] また、HGFRは、血管内皮細胞にも発現しており、HGFがHGFRを刺激し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与することが報告されている(非特許文献2)。
- [0004] さらに、HGF拮抗ペプチドであるNK4が、HGF-HGFRシグナルを遮断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告されている(非特許文献3、4)。
- [0005] したがって、HGFR阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用であることが期待される。
- [0006] HGFR阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献1～11がある。しかしながら、特許文献1および2に記載されている化合物はインドリノン誘導体、特許文献3および4に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン誘導体、特許文献5および6に記載されている化合物はイミダゾール誘導体、特許文献7に記載されている化合物はアミノピリジンおよびアミノピラジン誘導体、特許文献8に記載

されている化合物はトリアゾロピラジンおよびイミダゾピラジン誘導体、特許文献9に記載されている化合物は四環系誘導体、特許文献10に記載されている化合物はトリアゾロトリアジン誘導体、特許文献11に記載されている化合物はピロール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

[0007] 一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許文献12および13に開示されている。しかしながら、特許文献12および13には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献12および13に開示された化合物のHGFR阻害作用についても開示されていない。

[0008] 特許文献1: 国際公開第02/096361号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2005/005378号パンフレット

特許文献3: 国際公開第03/000660号パンフレット

特許文献4: 国際公開第2005/030140号パンフレット

特許文献5: 国際公開第03/087026号パンフレット

特許文献6: 国際公開第2005/040154号パンフレット

特許文献7: 国際公開第2004/076412号パンフレット

特許文献8: 国際公開第2005/004607号パンフレット

特許文献9: 国際公開第2005/004808号パンフレット

特許文献10: 国際公開第2005/010005号パンフレット

特許文献11: 国際公開第2005/016920号パンフレット

特許文献12: 国際公開第02/32872号パンフレット

特許文献13: 国際公開第2005/005389号パンフレット

非特許文献1: Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

非特許文献2: Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

非特許文献3: British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

非特許文献4: Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、生体内におけるHGFRを介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

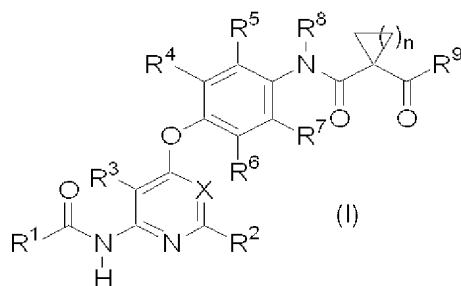
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(I)で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたHGFR阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち、本発明は以下の[1]～[35]を提供する。

[1]一般式

[化1]



(式中、 R^1 は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 R^{11a} および R^{11b} は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基。

[置換基群b]

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、

C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルケニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-6} アルケニルチオ基、 C_{3-6} アルキニルチオ基、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する。

T^2 は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$ で表される基、式 $-O-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-O-$ で表される基、式 $-O-SO_2-$ で表される基、式 $-NR^{T1}-$ で表される基、式 $-C(=O)-NR^{T1}-$ で表される基、式 $-NR^{T1}-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-NR^{T1}-$ で表される基または式 $-NR^{T1}-SO_2-$ で表される基を意味する。

T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R^{T1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、 R^1 は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル

ル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。) で表される基を意味する。

R^8 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。

R^9 は、3~10員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) または式- NR^{11a} R^{11b} (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記定義と同意義を意味する) で表される基で表される基を意味する。

ただし、 R^9 は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

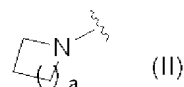
Xは、式- $C(R^{10})$ = (式中、 R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、式- $CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2] R^1 が、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る) である[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

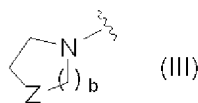
[3] R^1 が、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

[化2]



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。) で表される基または上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

[化3]



(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^Z-$ (式中、 R^Z は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[4] R^1 が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン-4-イル基または下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式 $-T^4-T^5$ (式中、 T^4 は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 T^5 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[5] R^1 が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1

ーイル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基または下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群e]

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

[6] R^1 が、下記置換基群gから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基または下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペラジン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群g]

ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[6-1] R^1 が、下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基、下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基または下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有するピペラジン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群g-1]

アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イ

ルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[6-2] R^1 が、ジメチルアミノ基を有するアゼチジン-1-イル基、ジメチルアミノ基を有するピロリジン-1-イル基またはジメチルアミノ基を有するピペリジン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[6-3] R^1 が、下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基または下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群g-2]

水酸基、メキシ基、ヒドロキシメチル基およびジメチルアミノアセトキシ基。

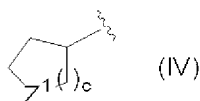
[6-4] R^1 が、[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル基、4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル基、4-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル基、4-アゼチジン-1-イルピペリジン-1-イル基、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-イル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル基、4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基、4-(アゼチジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル基、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル基、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル基、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、1, 3'-ビアゼチジン-1'-イル基、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル基、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル基、3-[(ジメチルアミノ)メチル]アゼチジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル基、(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル基または3-(2-ジメチルアミノアセトキシ)アゼチジン-1-イル基である[1]記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物。

[7] R^1 が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記[1]に記載の R^{11a} および R^{11b} と同意義を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[8] R^1 が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$ (式中、 R^{11c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11d} は、 C_{1-6} アルキル基または式

[化4]



(式中、 c は、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z1}-$ (式中、 R^{Z1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 R^{11d} は上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9] R^1 が、式 $-NR^{11e}R^{11f}$ (式中、 R^{11e} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11f} は、 C_{1-6} アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11f} は、上記[4]に記載の置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[10] R^1 が、式 $-NR^{11g}R^{11h}$ (式中、 R^{11g} は、水素原子またはメチル基を意味する。 R^{11h} は、 n -プロピル基、 n -ブチル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11h} は、下記置換基群fから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群f]

メチル基、エチル基、 n -プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[11] R^1 が、式 $-N(CH_3)R^{11i}$ (式中、 R^{11i} は、 n -プロピル基、 n -ブチル基、ピロリジン-3-イル基またはピペリジン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11i} は、下記置換基群hから選ばれる置換基を有する。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群h]

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および1-メチルアゼチジン-3-イル基。

[12] R^1 が、式 $-N(CH_3)R^{11j}$ (式中、 R^{11j} は、1-メチルピペリジン-4-イル基または1-エチルピペリジン-4-イル基を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[12-1] R^1 が、式 $-N(CH_3)R^{11k}$ (式中、 R^{11k} は、3-(ジメチルアミノ)プロピル基または1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル基を意味する。)で表される基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[12-2] R^1 が、メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ基、(1-エチルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ基、[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基または{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル}(メチル)アミノ基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[13] R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である[1]～[12-2]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[14] R^8 が、水素原子である[1]～[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[15] Xが、式 $-C(R^{10a})=$ (式中、 R^{10a} は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[16] Xが、窒素原子である[1]～[14]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] nが、1である[1]～[16]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそ

これらの水和物。

[18] R^9 が、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{6-10} アリールアミノ基、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-5～10員ヘテロアリールアミノ基または上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[19] R^9 が、上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基または上記[1]に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{6-10} アリールアミノ基である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[19-1] R^9 が、下記置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基または下記置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいモノ- C_{6-10} アリールアミノ基である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群i]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基。

[19-2] R^9 が、上記[19-1]に記載の置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいシクロペンチルアミノ基、上記[19-1]に記載の置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいシクロヘキシルアミノ基、上記[19-1]に記載の置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいシクロヘプチルアミノ基または上記[19-1]に記載の置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよいフェニルアミノ基である[1]～[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[19-3] 一般式(I)で表される化合物が、

(1) N-[4-({2-[(4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl)carbonyl]amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(2) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(3) N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[2-({(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl}cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(4) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl)carbonyl]amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(5) N-{4-[2-({(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(6) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl)carbonyl]amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(7) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(8) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(9) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(10) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(11) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(12) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(13) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(14) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(16) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(17) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(18) N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(19) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

—2—fluorophenyl]—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(20) N—(4—Fluorophenyl)—N'—[2—fluoro—4—({2—[(pyrrolidin—1—ylcarbonyl)amino]pyridin—4—yl}oxy)phenyl]cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(21) N—{2—Fluoro—4—[(2—{[(3—hydroxyazetidin—1—yl)carbonyl]amino}pyridin—4—yl}oxy]phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(22) N—[4—({2—[(1, 3'—Biazetidin—1'—ylcarbonyl)amino]pyridin—4—yl}oxy)—2—fluorophenyl]—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(23) N—(2—Fluoro—4—{[2—({[3—(hydroxymethyl)azetidin—1—yl]carbonyl}amino)pyridin—4—yl]oxy}phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(24) N—(4—{[2—({[3—(Dimethylamino)azetidin—1—yl]carbonyl}amino)pyridin—4—yl]oxy})—2—fluorophenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(25) N—[4—({2—[(3—[(Dimethylamino)methyl]azetidin—1—yl}carbonyl)amino]pyridin—4—yl}oxy)—2—fluorophenyl]—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(26) N—{2—Fluoro—4—[(2—{[(4—hydroxypiperidin—1—yl)carbonyl]amino}pyridin—4—yl}oxy]phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(27) N—(2—Fluoro—4—{[2—({[4—(hydroxymethyl)piperidin—1—yl]carbonyl}amino)pyridin—4—yl]oxy}phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(28) N—(2—Fluoro—4—{[2—({[(3R)—3—hydroxypyrrolidin—1—yl]carbonyl}amino)pyridin—4—yl]oxy}phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclo

propane-1, 1-dicarboxamide、

(29) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(30) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(31) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(32) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(33) N-[2, 5-Difluoro-4-({2-[(3-[(dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(34) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(35) N-{4-[(2-({[3-(Azetidin-1-ylmethyl)azetidin-1-ylcarbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(36) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(37) N-{2, 5-Difluoro-4-[(4-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(38) N-[4-({4-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(39) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(40) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(41) N-(2,5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(42) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]-2,5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(43) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(44) N-{2,5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(45) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]oxy}-2,5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(46) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide,

(47) N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]

l]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideまたは

(48)N-(2,5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamideである[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[20] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[21] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

[22] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

[23] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[24] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[23]記載の抗腫瘍剤。

[25] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

[26] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、肝細胞増殖因子受容体阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[27] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

[28] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、腫瘍を予防または治療する方法。

[29] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[28]記載の方法。

[30] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を

投与して、癌転移を予防または治療する方法。

[31] 肝細胞増殖因子受容体阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[32] 血管新生阻害剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[33] 抗腫瘍剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

[34] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[33]記載の使用および

[35] 癌転移抑制剤の製造のための、[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

発明の効果

- [0012] 本発明に係る化合物は、HGFRチロシンキナーゼ阻害作用を有し(薬理試験例1および3)、HGFR活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害する(薬理試験例2)。また、本発明に係る化合物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する(薬理試験例4)。さらに本発明に係る化合物は、HGF-HGFRシグナルを介した血管内皮細胞の増殖を阻害する(薬理試験例7)。
- [0013] 膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、HGFRの過剰発現と癌悪性化(異常増殖、浸潤および転移能亢進)の関与が報告されている(Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992)、Oncogene, 7, 181-185 (1992)、Cancer, 82, 1513-1520 (1998)、J. Urology, 154, 293-298 (1995)、Oncology, 53, 392-397 (1996)、Oncogene, 14, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003))。
- [0014] また、血管内皮細胞上のHGFR活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている(Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995))。
- [0015] したがって、優れたHGFR阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、膵臓癌、

胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0016] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説明する。
- [0017] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。
- [0018] また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。
- [0019] 「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。
- [0020] 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などとの塩があげられる。
- [0021] 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエ

チルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

[0022] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

[0023] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0024] 「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i-プロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基)、2-メチル-2-プロピル基(t-ブチル基)、1-ブチル基(n-ブチル基)、2-ブチル基(s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

[0025] 「C₂₋₆ アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基(ビニル基)、1-プロペニル基、2-プロペニル基(アリル基)、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

[0026] 「C₃₋₆ アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロペニル基(アリル基)、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

- [0027] 「C₂₋₆ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。
- [0028] 「C₃₋₆ アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。
- [0029] 「C₁₋₆ アルキレン基」とは、上記定義「C₁₋₆ アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。
- [0030] 「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基(ノルボルニル基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル基、ビスクロ[4. 3. 0]ノニル基、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル基、ビスクロ[4. 4. 0]デシル基(デカリル基)、ビスクロ[3. 3. 2]デシル基などがあげられる。
- [0031] 「C₆₋₁₀ アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。
- [0032] 「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。
- [0033] 「5~10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基

、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

[0034] 「5～10員ヘテロアリアル基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

[0035] 「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

[0036] 「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、

テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

[0037] 「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

[0038] 「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

[0039] 「C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基」とは、上記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルメチル基(ノルボルニルメチル基)、ビスクロ[4. 4. 0]デシルメチル基(デカリルメチル基)などがあげられる。

[0040] 「C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基」とは、上記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C₆₋₁₀ アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、ベ

ンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基などがあげられる。

[0041] 「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアゾリルメチル基、オキサジアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリダジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアゾリルエチル基、オキサジアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

[0042] 「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

[0043] 「3～10員非芳香族ヘテロ環C₁₋₆アルキル基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシ

ラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

[0044] 「3～10員非芳香族ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

[0045] 「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基(i-ブトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基(t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基(n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基(s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペン

チルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

[0046] 「C₁₋₆ アルキルチオ基」とは、上記定義「C₁₋₆ アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

[0047] 「C₃₋₆ アルケニルオキシ基」とは、上記定義「C₃₋₆ アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基(アリルオキシ基)、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

[0048] 「C₃₋₆ アルケニルチオ基」とは、上記定義「C₃₋₆ アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基(アリルチオ基)、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

[0049] 「C₃₋₆ アルキニルオキシ基」とは、上記定義「C₃₋₆ アルキニル基」の末端に酸素原

子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

[0050] 「C₃₋₆ アルキニルチオ基」とは、上記定義「C₃₋₆ アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

[0051] 「C₃₋₁₀ シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

[0052] 「C₃₋₁₀ シクロアルキルチオ基」とは、上記定義「C₃₋₁₀ シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基などがあげられる。

[0053] 「C₆₋₁₀ アリールオキシ基」とは、上記定義「C₆₋₁₀ アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基などがあげられる。

[0054] 「C₆₋₁₀ アリールチオ基」とは、上記定義「C₆₋₁₀ アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基などがあげられる。

[0055] 「5~10員ヘテロアリールオキシ基」とは、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オキサ

ジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、
ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

[0056] 「5～10員ヘテロアリールチオ基」とは、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チエニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリルチオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリジリルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニルチオ基などがあげられる。

[0057] 「4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼパニルオキシ基、アゾカニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基などがあげられる。

[0058] 「4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基」とは、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチオ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチオ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニルチオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

[0059] 「モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチ

ルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

[0060] 「モノ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「 C_{3-10} シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

[0061] 「モノ- C_{6-10} アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

[0062] 「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基などがあげられる。

[0063] 「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルア

ミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

[0064] 「モノー4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

[0065] 「モノー4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基をあげることができる。

[0066] 「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-i-プロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-i-ブチルアミノ基、N, N-ジ-s-ブチルアミノ基、N, N-ジ-t-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-i-プロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-i-ブチル-N-メチルアミノ基、N-s-ブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

[0067] 以下に、上記一般式(I)で示される、本発明に係る化合物における各置換基について説明する。

[0068] [R¹の意義]

R¹は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR^{11a}

R^{11b} (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 R^{11a} および R^{11b} は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)を意味する。

ただし、 R^1 は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

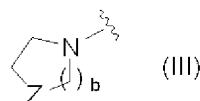
R^1 の好適な例としては、式

[化5]



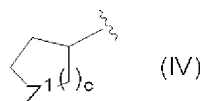
(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基、式

[化6]



(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^Z-$ (式中、 R^Z は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基(ただし、上記式(II)および式(I)で表される基は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)または式 $-NR^{11c}R^{11d}$ (式中、 R^{11c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11d} は、 C_{1-6} アルキル基または式

[化7]



(式中、cは、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z1}-$ (式中、 R^{Z1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 R^{11d} は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)

表される基があげられる。

R^1 のより好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基または式 $-NR^{11e}R^{11f}$ (式中、 R^{11e} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11f} は、 C_{1-6} アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11f} は、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基(ただし、上記各基は、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい。)があげられる。

R^1 のさらに好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基(ただし、上記各基は、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよい。)または式 $-NR^{11g}R^{11h}$ (式中、 R^{11g} は、水素原子またはメチル基を意味する。 R^{11h} は、n-プロピル基、n-ブチル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11h} は、下記置換基群fから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基があげられる。

R^1 の特に好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基もしくはピペラジン-1-イル基(ただし、アゼチジン-1-イル基は、下記置換基群gから選ばれる置換基を有していてもよく、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基およびピペラジン-1-イル基は、下記置換基群gから選ばれる置換基を有する。)または式 $-N(CH_3)R^{11i}$ (式中、 R^{11i} は、n-プロピル基、n-ブチル基、ピロリジン-3-イル基またはピペリジン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11i} は、下記置換基群hから選ばれる置換基を有する。)で表される基があげられる。

R^1 の最も好適な例としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基またはピペラジン-1-イル基(ただし、アゼチジン-1-イル基は

、下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有していてもよく、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基およびピペラジン-1-イル基は、下記置換基群g-1から選ばれる置換基を有する。)、ジメチルアミノ基を有するアゼチジン-1-イル基、ジメチルアミノ基を有するピロリジン-1-イル基、ジメチルアミノ基を有するピペリジン-1-イル基、式 $-N(CH_3)R^{11j}$ (式中、 R^{11j} は、1-メチルピペリジン-4-イル基または1-エチルピペリジン-4-イル基を意味する。)で表される基、下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基、下記置換基群g-2から選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基または式 $-N(CH_3)R^{11k}$ (式中、 R^{11k} は、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-エチルピペリジン-4-イル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基または1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル基を意味する。)で表される基があげられる。

また、 R^1 の最も好適な例としては、[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル基、4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル基、4-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル基、4-アゼチジン-1-イルピペリジン-1-イル基、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-イル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル基、4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基、4-(アゼチジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル基、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル基、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル基、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、1, 3'-ビアゼチジン-1'-イル基、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル基、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル基、3-[(ジメチルアミノ)メチル]アゼチジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル基、(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-

イル基、3-(2-ジメチルアミノアセトキシ)アゼチジン-1-イル基、メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ基、(1-エチルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ基、[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ基または{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-4-イル}(メチル)アミノ基があげられる。

[0069] [置換基群aの意義]

置換基群aは、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキソ基からなる群を意味する。

[0070] [置換基群bの意義]

置換基群bは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルケニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5~10員ヘテロアリールオキシ基、4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-6} アルケニルチオ基、 C_{3-6} アルキニルチオ基、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、5~10員ヘテロアリールチオ基、4~10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式- $T^1-T^2-T^3$ (式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する。

T^2 は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式- $C(=O)-O-$ で表される基、式- $O-C(=O)-$ で表される基、式- SO_2-O- で表される基、式- $O-SO_2-$ で表される基、式- $NR^{T1}-$ で表される基、式- $C(=O)-NR^{T1}-$ で表される基、式- $NR^{T1}-C(=O)-$ で表される基、式- $SO_2-NR^{T1}-$ で表される基または式- $NR^{T1}-SO_2-$ で表される基を意味する。

T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R^{T1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群bに記載の各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[0071] [置換基群cの意義]

置換基群cは、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群を意味する。

[0072] [置換基群dの意義]

置換基群dは、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- T^4-T^5 (式中、 T^4 は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。

T^5 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群dに記載の各基は、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

[0073] [置換基群eの意義]

置換基群eは、メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群eに記載の各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

[0074] [置換基群fの意義]

置換基群fは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基を意味する。

ただし、置換基群fに記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[0075] [置換基群gの意義]

置換基群gは、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基を意味する。

ただし、置換基群gに記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[0076] [置換基群g-1の意義]

置換基群g-1は、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基を意味する。

ただし、置換基群g-1に記載の各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

[0077] [置換基群g-2の意義]

置換基群g-2は、水酸基、メトキシ基、ヒドロキシメチル基およびジメチルアミノアセトキシ基を意味する。

[0078] [置換基群hの意義]

置換基群hは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および1-メチルアゼチジン-3-イル基を意味する。

[0079] [R^2 および R^3 の意義]

R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

[0080] [R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の意義]

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

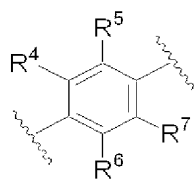
R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基があげられる。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、1) 全て水素原子である場合、2) 全て水素原子以外の置換基である場合、3) 水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適には R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうち、2ないし4個が水素原子である。

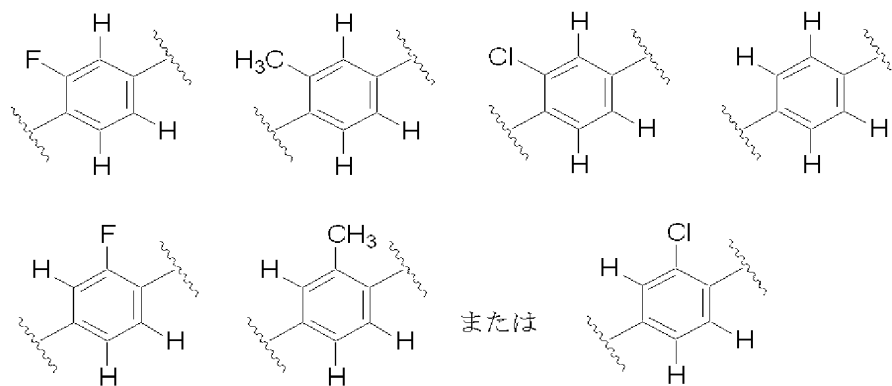
なお、式

[化8]



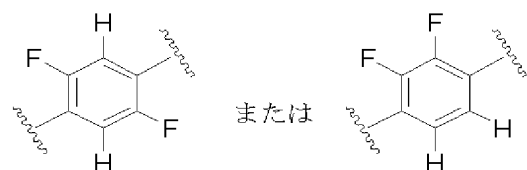
で表される基の好適な例としては、式

[化9]



で表される基または式

[化10]



で表される基があげられる。

[0081] [R⁸の意義]

R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。

R⁸の好適な例としては、水素原子があげられる。

[0082] [R⁹の意義]

R⁹は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-NR^{11a}R^{11b}(式中、R^{11a}およびR^{11b}は、上記定義と同意義を意味する)で表される基で表される基を意味する。

ただし、R⁹は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

R⁹の好適な例としては、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基、モノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基、モノ-5～10員ヘテロアリールアミノ基またはモノ-4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基があげられる(ただし、R⁹は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)。

R⁹のより好適な例としては、モノ-C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基またはモノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基があげられる(ただし、R⁹は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)。

R⁹のさらに好適な例としては、モノ-C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基またはモノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基があげられる(ただし、R⁹は、下記置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよい。)。

[置換基群i]

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基。

R⁹の特に好適な例としては、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、フェニルアミノ基があげられる(ただし、R⁹は、上記置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよい。)。

R⁹の最も好適な例としては、上記置換基群iから選ばれる置換基を有していてもよ

いフェニルアミノ基があげられる。

[0083] [nの意義]

nは、1ないし2の整数を意味する。

nの好適な例としては、1である。

[0084] [Xの意義]

Xは、式 $-C(R^{10})$ =(式中、 R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。

Xの好適な例としては、式 $-C(R^{10a})$ =(式中、 R^{10a} は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式 $-CH=$ で表される基または窒素原子があげられる。

[0085] 一般式(I)における好ましい化合物として、当該化合物における上記 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、Xおよびnの各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

[0086] 一般式(I)における化合物の具体例としては、実施例に記載の化合物のほか、以下に例示する化合物をあげることができるが、本発明は実施例に記載の化合物および以下の例示化合物に限定されるものではない。

(1) $N-(4-\{[2-\{[(1\text{-ethylpiperidin-4-yl})(\text{methyl})\text{amino}]\text{carbonyl}\}\text{amino}\}\text{pyridin-4-yl}]\text{oxy}\}-2\text{-fluorophenyl})-N'-(4\text{-fluorophenyl})\text{cyclopropane-1, 1-dicarboxamide}$ 、

(2) $N-(4-\{[2-\{[(1\text{-ethylpiperidin-4-yl})(\text{methyl})\text{amino}]\text{carbonyl}\}\text{amino}\}\text{pyridin-4-yl}]\text{oxy}\}\text{phenyl})-N'-(4\text{-fluorophenyl})\text{cyclopropane-1, 1-dicarboxamide}$ 、

(3) $N-\{2\text{-fluoro-4-}[(2-\{[(4\text{-methyl-1, 4-diazepan-1-yl})\text{carbonyl}]\text{amino}\})\text{pyridin-4-yl}]\text{oxy}\}\text{phenyl}\}-N'-(4\text{-fluorophenyl})\text{cyclopropane-1, 1-dicarboxamide}$ 、

(4) $N-(4\text{-fluorophenyl})-N'-\{2\text{-fluoro-4-}[(2-\{[(3\text{-pyrrolidin-}$

1-ylazetidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl} cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(5) N-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl}-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(6) N-[4-({2-[(4-[2-(dimethylamino) ethyl]-1, 4-diazepan-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(7) N-(4-{[2-({[3-(dimethylamino) azetidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(8) N-(4-{[2-({[3-(dimethylamino) azetidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(9) N-(4-{[2-({[3-(dimethylamino) azetidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(10) N-[2-fluoro-4-({2-[(methyl[1-(1-methylazetidin-3-yl) piperidin-4-yl] amino} carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(11) N-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(12) N-(4-fluorophenyl)-N'-(4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(13) N-(2-fluoro-4-{[2-({[(1-methylpiperidin-4-yl) amino] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

opane-1, 1-dicarboxamide、

(14) N- { 2-fluoro-4- [(2- { [(4-hydroxy-1, 4'-bipiperidin-1'-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl } -N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(15) N- (4- { [2- ({ [1- [3- (dimethylamino) propyl] piperidin-4-yl] } (methyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } -2-fluorophenyl) -N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(16) N- (4- { [2- ({ [(3-azetidin-1-ylpropyl) (methyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } -2-fluorophenyl) -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(17) N- (2-fluoro-4- { [2- ({ [methyl (3-pyrrolidin-1-ylpropyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } phenyl) -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(18) N- (4- { [2- ({ [3- (dimethylamino) propyl] (methyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } -2-fluorophenyl) -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(19) N- (2-fluoro-4- { [2- ({ [methyl (4-pyrrolidin-1-ylbutyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } phenyl) -N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(20) N- [2-fluoro-4- ({ 2- [(morpholin-4-ylcarbonyl) amino] pyridin-4-yl] oxy } phenyl] -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(21) N- [4- ({ 2- [(azetidin-1-ylcarbonyl) amino] pyridin-4-yl] oxy } -2-fluorophenyl] -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(22) N- (2-fluoro-4- { [2- ({ [methyl (3-morpholin-4-ylpropyl) amino] carbonyl } amino) pyridin-4-yl] oxy } phenyl) -N'- (4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(23) N-[2-fluoro-4-({2-[({methyl[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(24) N-(4-fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(25) N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy}phenyl)-N'-2-thienylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(26) N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy}phenyl)-N'-1, 3-thiazol-2-ylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(27) N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy}phenyl)-N'-(5-methylisoxazol-3-yl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(28) N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy}phenyl)-N'-(3-methylisoxazol-5-yl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(29) N-{2-fluoro-4-[2-({[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(30) N-{2-fluoro-4-[2-({[(4-methoxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(31) N-{2-fluoro-4-[2-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(32) N-{2-fluoro-4-[2-({[(3-methoxyazetidin-1-yl)carbonyl]a

mino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(33)N-(2-fluoro-4-{[2-({[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(34)N-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(35)N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(36)N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-3-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(37)N-[4-({2-[(3-[(dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(38)N-[4-({2-[(3-[(dimethylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(39)N-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(40)N-{2-fluoro-4-[2-({[(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(41)N-{2-fluoro-4-[2-({[(3-methoxypyrrolidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane

—1, 1—dicarboxamide、

(42) N—{4—[(2—{(3, 4—dihydroxypyrrolidin—1—yl) carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy]—2—fluorophenyl}—N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(43) N—{2—fluoro—4—[(2—{(3—hydroxy—4—methoxypyrrolidin—1—yl) carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy] phenyl}—N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(44) N—{4—[(2—{(3, 4—dimethoxypyrrolidin—1—yl) carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy]—2—fluorophenyl}—N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(45) N—{2—fluoro—4—[(2—{(3—hydroxypiperidin—1—yl) carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy] phenyl}—N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(46) N—{2—fluoro—4—[(2—{(3—methoxypiperidin—1—yl) carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy] phenyl}—N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(47) N—(4—{[2—({[3—(dimethylamino) piperidin—1—yl] carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy}—2—fluorophenyl) —N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide

[0087] 一般式(I)における化合物のより好適な具体例としては、以下に示す化合物をあげることができる。

(1) N—[4—({2—[(4—[2—(Dimethylamino) ethyl] piperazin—1—yl] carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy) —2—fluorophenyl] —N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(2) N—(2—Fluoro—4—{[2—({[methyl(1—methylpiperidin—4—yl) amino] carbonyl} amino) pyridin—4—yl] oxy} phenyl) —N'—(4—fluorophenyl) cyclopropane—1, 1—dicarboxamide、

(3) N—(4—Fluorophenyl) —N'—{2—fluoro—4—[(2—{(4—pyrrolidin—

1-ylpiperidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl} cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(4) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(5) N-{4-[2-({4-Azetidin-1-ylpiperidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy]-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(6) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(7) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(8) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(9) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl) piperazin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(10) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(11) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl] carbonyl] amino} pyridin-4-yl] oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(12) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phe

nyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(13) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(14) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(16) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(17) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(18) N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(19) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(20) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(21) N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(22) N-[4-({2-[(1, 3'-Biazetidin-1'-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(23) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(24) N-(4-{[2-({[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(25) N-[4-({2-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl)carbonyl]amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(26) N-{2-Fluoro-4-[2-({[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(27) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(28) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(29) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(30) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(31) N-{2, 5-Difluoro-4-[2-({[3-hydroxyazetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

yl]amino}pyridin-4-yl]oxy]phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(32)N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(33)N-[2, 5-Difluoro-4-({2-[(3-[(dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(34)N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(35)N-{4-[2-([3-(Azetidin-1-ylmethyl)azetidin-1-ylcarbonyl]amino)pyridin-4-yl]oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(36)N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-([3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(37)N-{2, 5-Difluoro-4-[4-([3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(38)N-[4-({4-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(39)N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-([3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(40)N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluoro

phenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(41) N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(42) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(43) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(44) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(45) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(46) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(47) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(48) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[0088] なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載された置換基から任意に選択される1ないし3個の置換基を有していてもよいことを意味する。

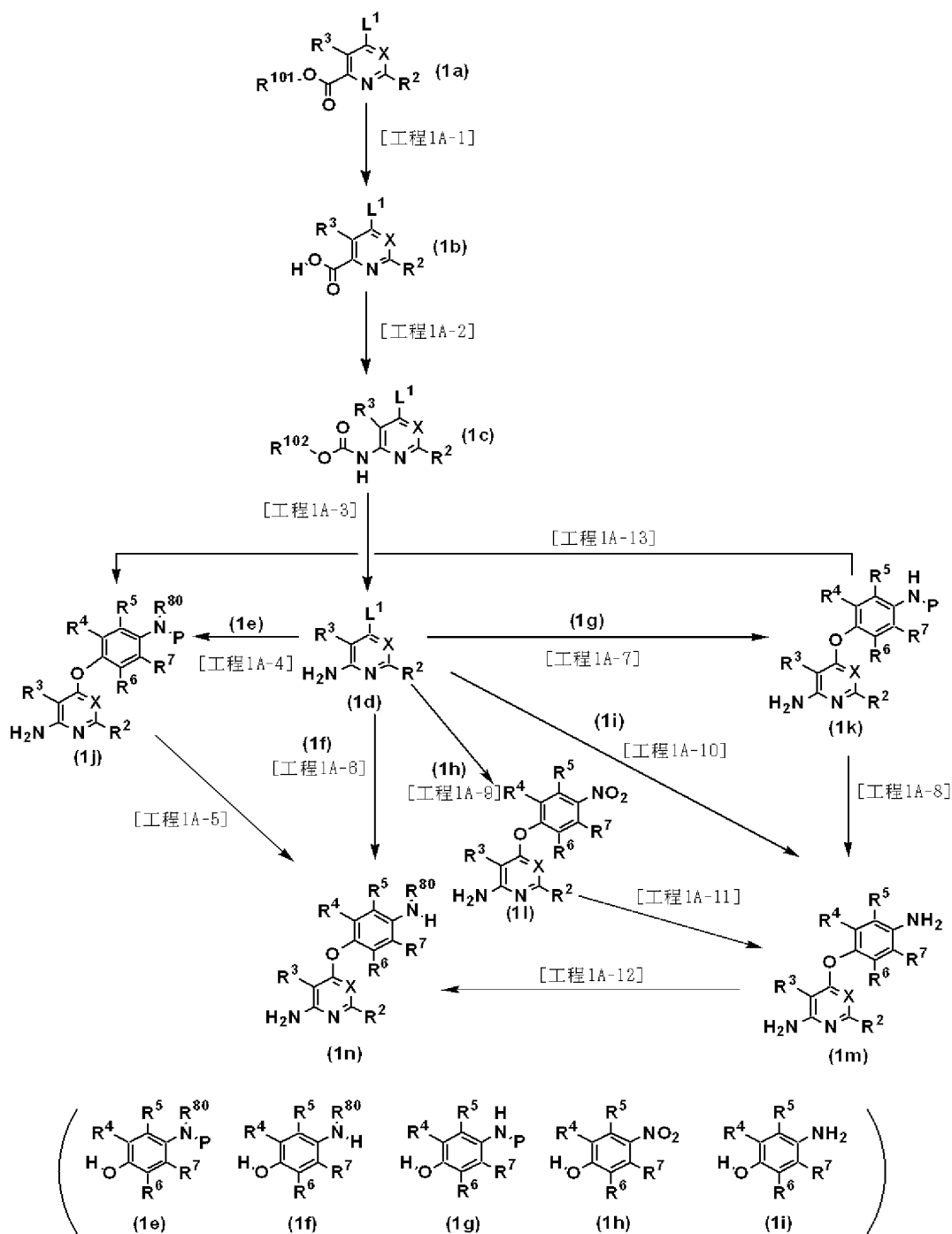
[0089] [一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

[0090] [製造方法1] 中間体(1m)および(1n)の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノールとのカップリングを経由する中間体(1m)および(1n)の製造方法

[化11]



(式中、 L^1 は、脱離基を意味する。 R^{101} は、 C_{1-6} アルキル基またはベンジル基を意味する。 R^{102} は、 C_{1-6} アルキル基、ベンジル基または2-(トリメチルシリル)エチル基を意味する。 R^{80} は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。Pは、アミノ基の保護基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(1a)としては、例えば4-ニトロピコリン酸エステル、4-クロロピコリン酸エステル、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルなどがあげられる。4-ニトロピコリン酸エステルおよび4-クロロピコリン酸エステルは、市販の4-ニトロピコリン酸および4-クロロピコリン酸のエステル化反応によって得ることができる。6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルのうち、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルは、Ukr. Kihm. Zh. , 1982, Vol. 48, p. 67に記載されている(CAS No . 6627-22-1)。また、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem. , 1, 130(1964)に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物(1d)としては、例えば2-アミノ-4-クロロピリジン、4-アミノ-6-クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物(1d)は、化合物(1a)を出発原料として、以下の<工程1A-1>、<工程1A-2>および<工程1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物(1f)としては、例えばp-メチルアミノフェノール スルフェートなどの市販品があげられる。

化合物(1e)は、化合物(1f)の式 $R^{80}NH-$ で表される基を保護することにより得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。例えば、化合物(1f)とエチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチル ジカーボネートまたは無水トリフルオロ酢酸などとの反応により、化合物(1e)を得ることができる。

化合物(1g)としては、例えば4-アセトアミドフェノール、N-(4-ヒドロキシフェニル)ホルムアミド、4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェノール、4-トリフルオロアセトアミドフェノールなどの市販品があげられる。

化合物(1h)としては、例えば4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-メチル-4-ニトロフェノールなどの市販品があげられる。

化合物(1i)としては、例えば4-アミノフェノール、4-アミノ-3-クロロフェノール、ヒドロクロリド、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール、5-アミノ-2-ヒドロキシベンズニトリルなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程1A-1>

本工程は、化合物(1a)から化合物(1b)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水などを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-2>

本工程は、化合物(1b)の化合物(1c)への転位反応の工程である。化合物(1b)にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式 $R^{102}-OH$ で表されるアルコールを反応させると化合物(1c)を得ることができる。 R^{102} の好適な例としては、*t*-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基などがあげられる。溶媒は、*t*-ブタノール、ベンジルアルコールのほか、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-3>

本工程は、化合物(1c)から脱カルバメート反応により化合物(1d)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-4><工程1A-6><工程1A-7><工程1A-9><工程1A-10>

本工程は、化合物(1d)と化合物(1e)、(1f)、(1g)、(1h)または(1i)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1j)、(1n)、(1k)、(1l)または(1m)を得る工程である。溶媒としては、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルス

ルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-5>

本工程は、化合物(1j)の脱保護により化合物(1n)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応などが適用できる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基であり、かつ R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{10} が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-8>

本工程は、化合物(1k)の脱保護により化合物(1m)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の条件を用いることができる。

<工程1A-11>

本工程は、化合物(1l)のニトロ基を還元し、化合物(1m)を得る工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、もしくは鉄-酢酸などによる還元が適用できる。 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{10} が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-12>

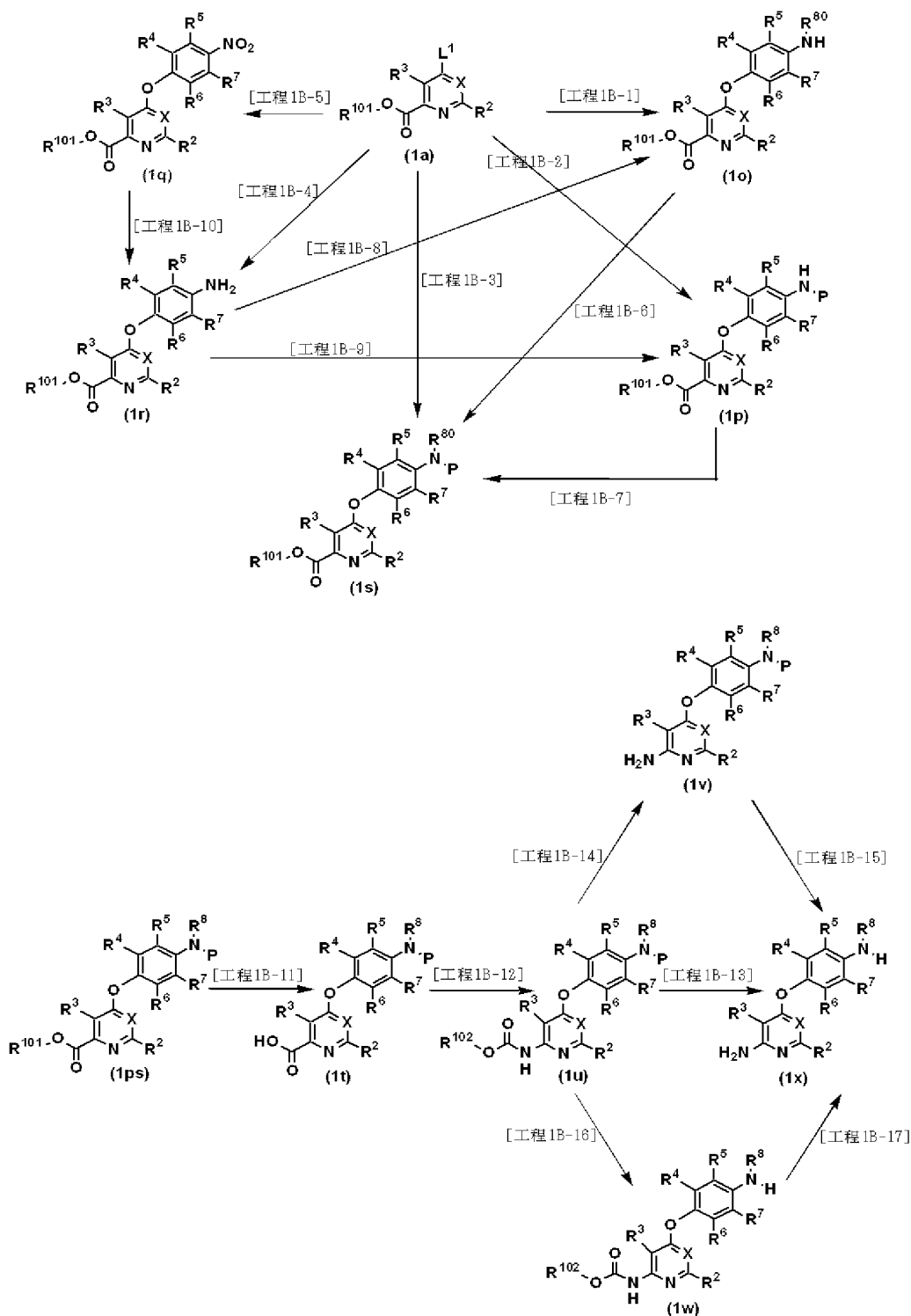
本工程は、化合物(1m)のアルキル化により、化合物(1n)を得る工程である。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子をC₁₋₆アルキル基へと変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

また、Tetrahedron, 47(16), 2683(1991)に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物(1m)と1-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、R⁸⁰がメチル基である化合物(1n)を得ることができる。ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程1A-13>

本工程は、化合物(1k)のアルキル化により化合物(1j)を得る、(1j)の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物(1j)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

- [0091] [製造方法1-B]ピリジン-2-カルボン酸エステルまたはピリミジン-6-カルボン酸エステルとフェノール誘導体とのカップリングを経由する、中間体(1x)の製造方法[化12]



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程1B-1><工程1B-2><工程1B-3><工程1B-4><工程1B-5>

本工程は、化合物(1a)と化合物(1f)、(1g)、(1e)、(1i)または(1h)とのカップリ

ング反応により、それぞれ化合物(1o)、(1p)、(1s)、(1r)または(1q)を得る工程である。＜工程1A-4＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程1B-6＞

本工程は、化合物(1o)のアミノ基を保護し、化合物(1s)を得る工程である。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、エチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-*t*-ブチル ジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などとの反応を用いることができる。反応系内に、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

＜工程1B-7＞

本工程は、化合物(1p)をアルキル化し、化合物(1s)を得る工程である。＜工程1A-13＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程1B-8＞

本工程は、化合物(1r)をアルキル化し、化合物(1o)を得る工程である。＜工程1A-12＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程1B-9＞

本工程は、化合物(1r)のアミノ基を保護し、化合物(1p)を得る工程である。＜工程1B-6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程1B-10＞

本工程は、化合物(1q)のニトロ基を還元し、化合物(1r)を得る工程である。＜工程1A-11＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程1B-11＞

本工程は、化合物(1ps) (化合物(1ps)は、[製造方法1-B]に記載の化合物(1p)および化合物(1s)を意味する。)から化合物(1t)を得る工程である。＜工程1A-1＞と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-12>

本工程は、化合物(1t)から化合物(1u)を得る工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

<工程1B-13>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応などを適宜組み合わせることで、化合物(1x)を得ることができる。

<工程1B-14><工程1B-16>

本工程は、化合物(1u)の2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」のうち、1箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物(1v)または(1w)を得る工程である。2箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」と「P」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式 $R^{102}-O-C(=O)-$ で表される基が2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基であり、Pがベンジルオキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオライドによる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、1箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

<工程1B-15>

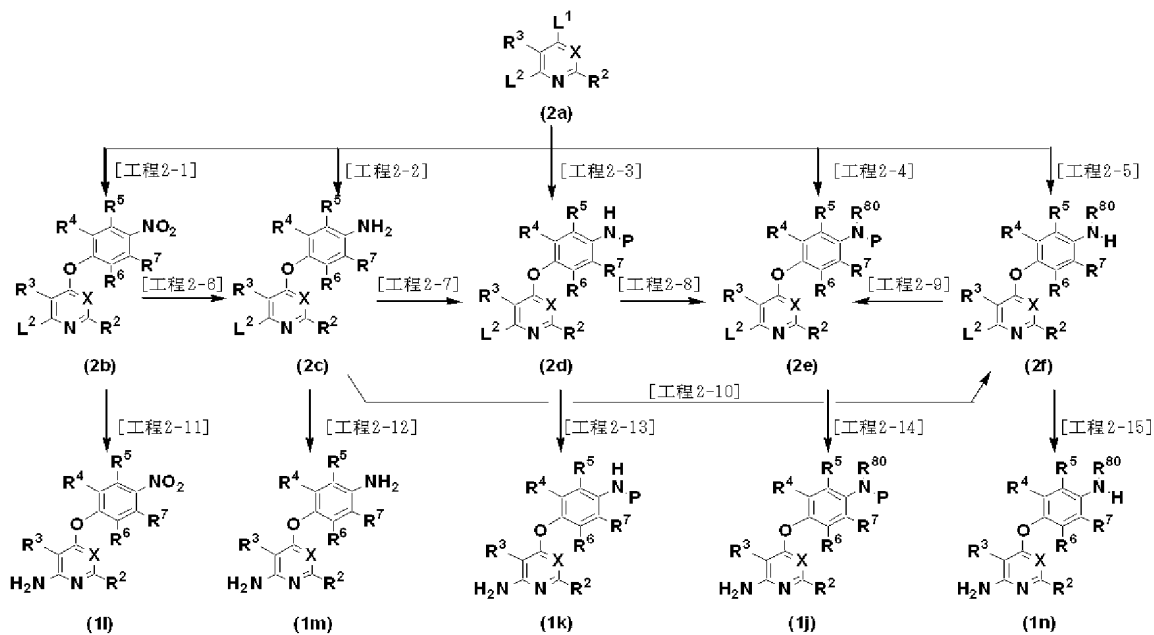
本工程は、化合物(1v)を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

<工程1B-17>

本工程は、化合物(1w)を脱保護し、化合物(1x)を得る工程である。<工程1A-5>に記載の方法を用いることができる。

[0092] [製造方法2]4位と、2位または6位にそれぞれ脱離基 L^1 および L^2 を有するピリジンまたはピリミジン誘導体(2a)からの、中間体(1l)、(1m)、(1k)、(1j)、(1n)の別途製造方法

[化13]



(式中、 L^2 は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(2a)としては、例えば4, 6-ジクロロピリミジン、2-クロロ-4-ニトロピリジン、2, 4-ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。また、化合物(2a)は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程2-1><工程2-2><工程2-3><工程2-4><工程2-5>

本工程は、化合物(2a)と化合物(1h)、(1i)、(1g)、(1e)または(1f)とのカップリングにより、それぞれ化合物(2b)、(2c)、(2d)、(2e)または(2f)を得る工程である。(2a)においては、 L^1 は L^2 より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 L^1 はニトロ基、 L^2 は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、<工程1A-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-6>

本工程は、化合物(2b)のニトロ基を還元し、化合物(2c)を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチ

ルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程2-7>

本工程は、化合物(2c)のアミノ基を保護し、化合物(2d)を得る工程である。<工程1B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-8>

本工程は、化合物(2d)をアルキル化し、化合物(2e)を得る工程である。<工程1A-13>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-9>

本工程は、化合物(2f)のアミノ基を保護し、化合物(2e)を得る工程である。<工程1B-6>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-10>

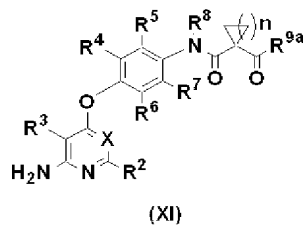
本工程は、化合物(2c)をアルキル化し、化合物(2f)を得る工程である。<工程1A-12>と同様の方法を用いることができる。

<工程2-11><工程2-12><工程2-13><工程2-14><工程2-15>

本工程は、化合物(2b)、(2c)、(2d)、(2e)または(2f)の脱離基 L^2 をアミノ基に変換し、それぞれ化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

[0093] [製造方法3]式(XI)で表される中間体の製造方法

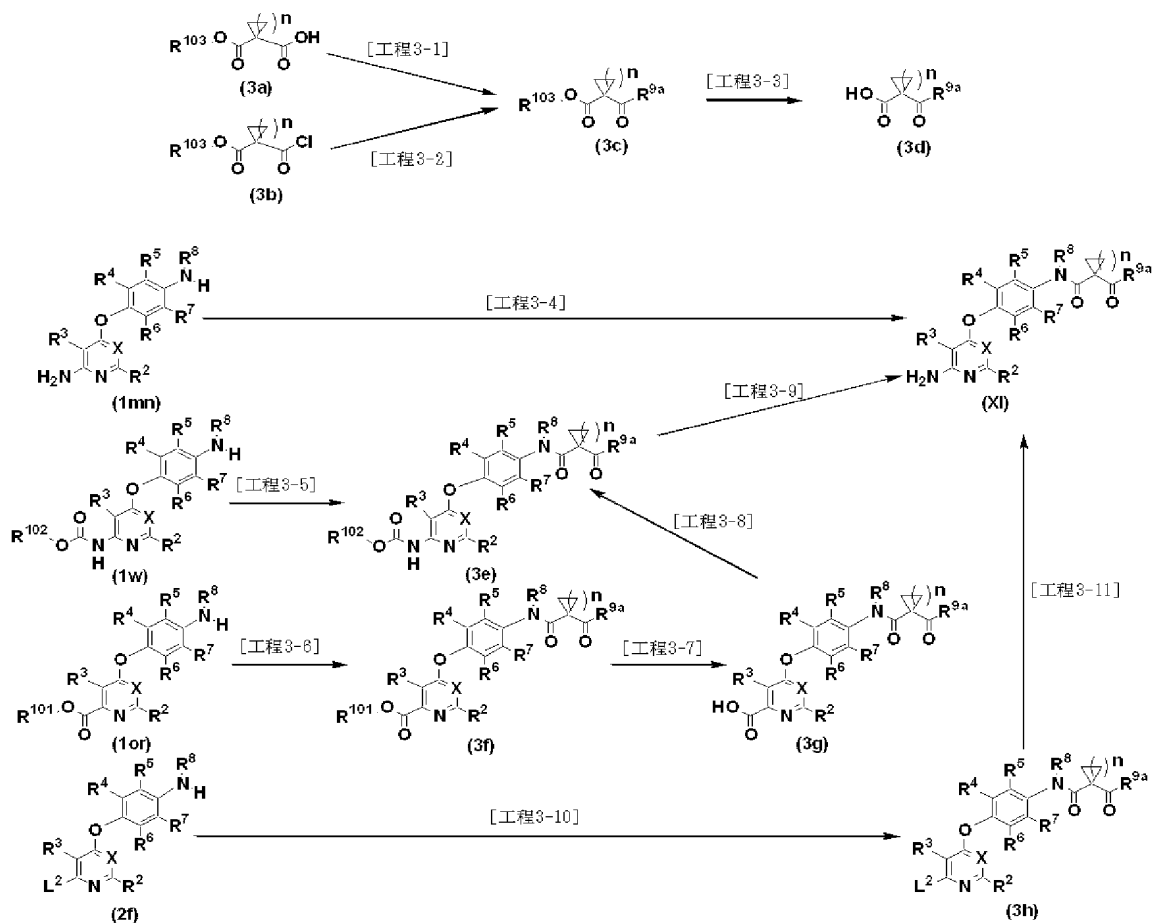
[化14]



(式中、 R^{9a} は3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-N R^{11a} R R^{11b} (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(た

だし、 R^{9a} は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 R^{9a} 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[化15]



(式中、 R^{103} は、 C_{1-6} アルキル基またはベンジル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

化合物(3a)としては、例えば 1-エトキシカルボニルシクロプロパンカルボキシリク アシド、1-メトキシカルボニルシクロプロパンカルボキシリク アシド、1-ベンジルオキシカルボニルシクロブタンカルボキシリク アシド、1-エトキシカルボニルシクロブタンカルボキシリク アシドなどがあげられる。

化合物(3b)としては、例えば1-クロロカルボニルシクロプロパンカルボキシリク

アシド エチルエステル、1-クロロカルボニルシクロブタンカルボキシリック アシド エチルエステルなどがあげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

<工程3-1>

本工程は、化合物(3a)と式 $R^{9a}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3c)を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3-2>

本工程は、化合物(3b)と式 $R^{9a}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3c)を得る工程である。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3-3>

本工程は、化合物(3c)から化合物(3d)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、 R^{103} がベンジル基で、かつ R^{9a} 上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3-4>

本工程は、化合物(1mn) (化合物(1mn)は、上記[製造方法1-A]に記載の化合物(1m)および化合物(1n)を意味する。)と化合物(3d)の縮合反応により、化合物(XI)を得る工程である。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程3-5><工程3-6><工程3-10>

本工程は、化合物(1w)、(1or) (化合物(1or)は、上記[製造方法1-B]に記載の化合物(1o)および化合物(1r)を意味する。以下、同じ。)または(2f)より、それぞれ化合物(3e)、(3f)または(3h)を得る工程である。<工程3-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-7>

本工程は、化合物(3f)から化合物(3g)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-8>

本工程は、化合物(3g)の化合物(3e)への転位反応の工程である。<工程1A-2>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-9>

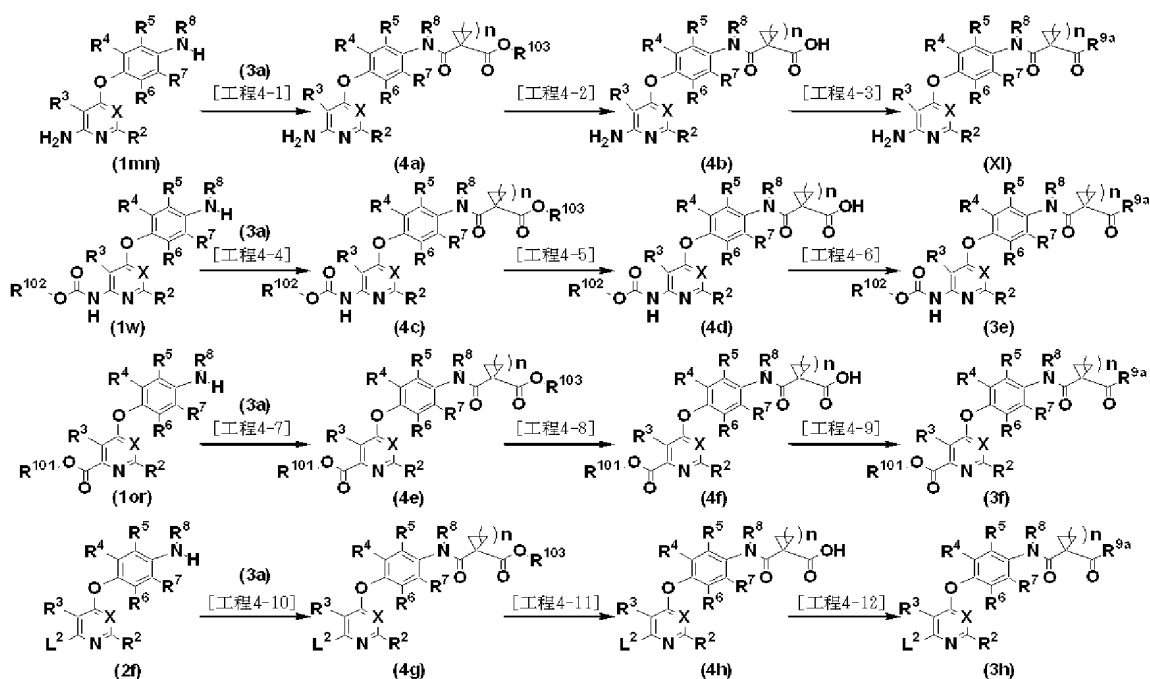
本工程は、化合物(3e)の脱保護により化合物(XI)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

<工程3-11>

本工程は、化合物(3h)の脱離基 L^2 をアミノ基に変換し、化合物(XI)を得る工程である。<工程2-11>と同様の方法を用いることができる。

[0094] [製造方法4][製造方法3]における各種中間体合成の別法(1)

[化16]



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程4-1><工程4-4><工程4-7><工程4-10>

本工程は、化合物(1mn)、(1w)、(1or)または(2f)と化合物(3a)との縮合反応により、それぞれ化合物(4a)、(4c)、(4e)または(4g)を得る工程である。<工程3-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程4-2><工程4-5><工程4-8><工程4-11>

本工程は、化合物(4a)、(4c)、(4e)または(4g)からそれぞれ化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の方法を用いることができる。ただし、<工程4-5>および<工程4-8>においては、ピリジン2位またはピリジン4位のアミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、R¹⁰¹またはR¹⁰²がC₁₋₆アルキル基または2-(トリメチルシリル)エチル基で、R¹⁰³がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物(4d)または(4f)を得ることができる。

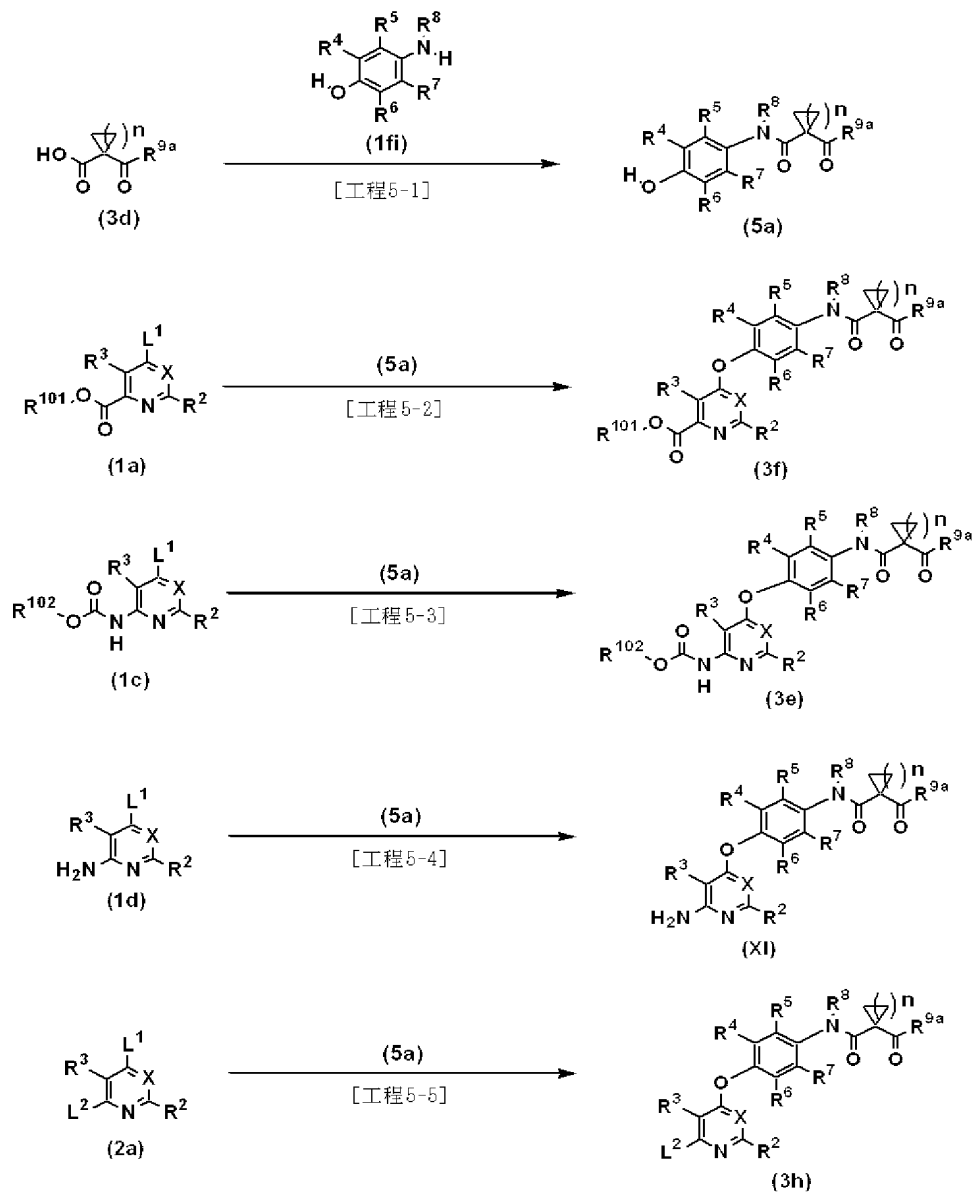
<工程4-3><工程4-6><工程4-9><工程4-12>

本工程は、化合物(4b)、(4d)、(4f)または(4h)と、式R^{9a}-Hで表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物(XI)、(3e)、(3f)または(3h)を得

る工程である。＜工程3－1＞と同様の方法を用いることができる。

[0095] [製造方法5][製造方法3]における各種中間体合成の別法(2)

[化17]



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

＜工程5－1＞

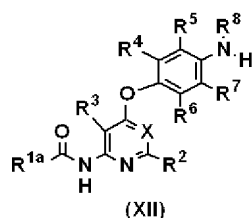
本工程は、化合物(3d)と化合物(1fi) (化合物(1fi)は、上記[製造方法1－A]に記載の化合物(1f)および化合物(1i)を意味する。)の縮合反応により、化合物(5a)を得る工程である。＜工程3－4＞と同様に行うことができる。

<工程5-2><工程5-3><工程5-4><工程5-5>

本工程は、化合物(1a)、(1c)、(1d)または(2a)と化合物(5a)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(3f)、(3e)、(XI)または(3h)を得る工程である。<工程1A-4>と同様に行うことができる。

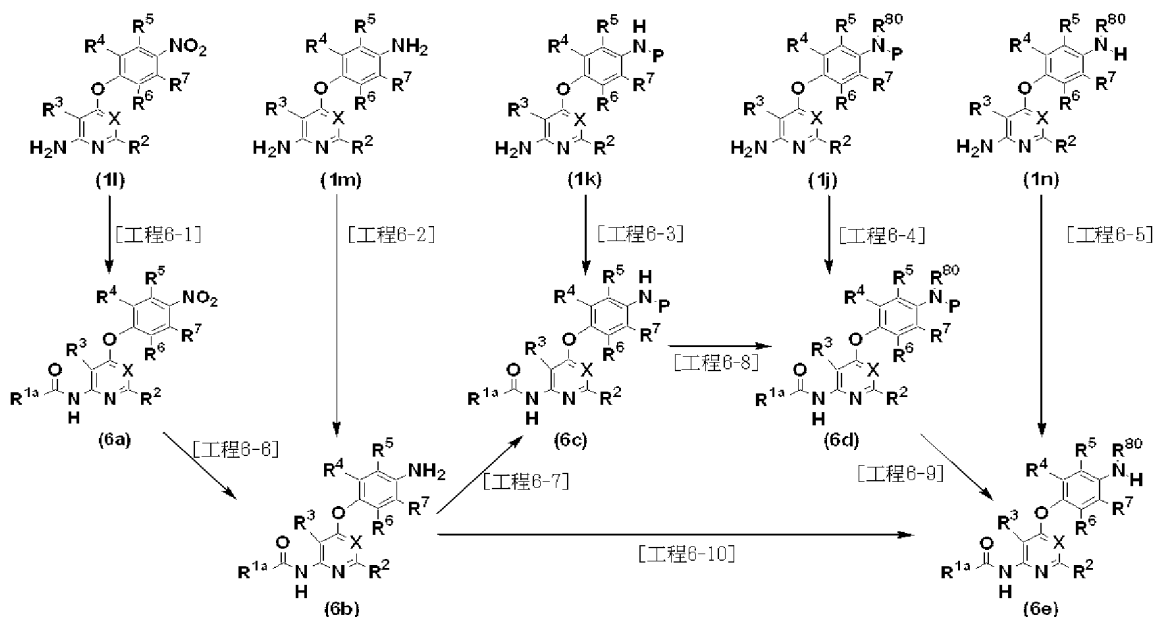
[0096] [製造方法6]式(XII)で表される中間体の製造方法

[化18]



(式中、 R^{1a} は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 R^{1a} は上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 R^{1a} 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[化19]



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程6-1><工程6-2><工程6-3><工程6-4><工程6-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)からそれぞれ化合物(6a)、(6b)、(6c)、(6d)または(6e)を得る工程である。例えば、式 $\text{Ar}-\text{OC}(=\text{O})-\text{Cl}$ で表される化合物(式中、Arは、ハロゲン原子、メチル基、メキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニル基を意味する。)などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、 R^{1a} 上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的には例えば、化合物(1l)、(1k)または(1j)とケトンまたはアルデヒドを有するアミンとを反応させた後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により、 R^{1a} 上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、化合物(1l)、(1k)または(1j)とエステルを有するアミンとを反応させて得られる化合物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてアミド誘導体に変換することもできる。この際溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど

を用いることができる。縮合剤としては1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程6-6>

本工程は、化合物(6a)の還元により、化合物(6b)を得る工程である。<工程1A-11>と同様に行うことができる。

<工程6-7>

本工程は、化合物(6b)のアミノ基を保護し、化合物(6c)を得る工程である。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

<工程6-8>

本工程は、化合物(6c)のアルキル化により、化合物(6d)を得る工程である。<工程1A-13>と同様に行うことができる。

<工程6-9>

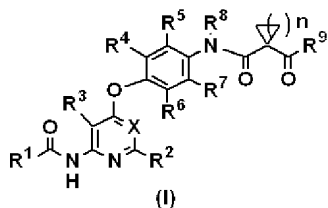
本工程は、化合物(6d)の脱保護により、化合物(6e)を得る工程である。<工程1A-5>と同様に行うことができる。

<工程6-10>

本工程は、化合物(6b)のアルキル化により、化合物(6e)を得る工程である。<工程1A-12>と同様に行うことができる。

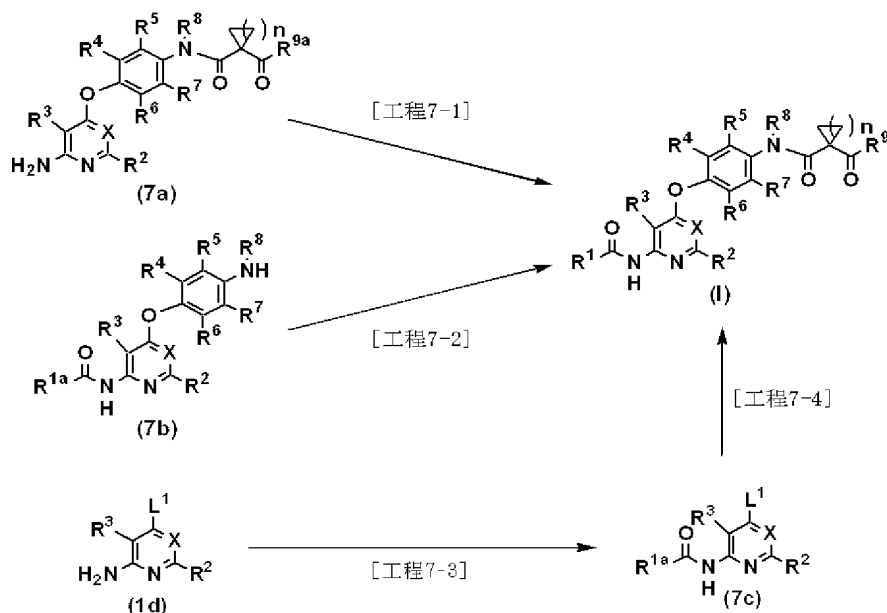
[0097] [製造方法7]式(I)で表される本発明の化合物の製造方法

[化20]



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[化21]



(式中、各記号は上記定義と同意義を意味する。)

<工程7-1>

本工程は、化合物(7a)、すなわち上記中間体(XI)から本発明の化合物(I)を得る工程である。

1) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合
式 $Ar-OC(=O)-Cl$ で表される化合物(式中、Arは、上記定義と同意義を意味する。)を用いて、化合物(7a)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物(I)を得ることができる。または、化合物(7a)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、本発明の化合物(I)に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は $0^{\circ}C$ から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

2) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、 R^{1a} または R^{9a} 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法6]の<工程6-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

<工程7-2>

本工程は、化合物(7b)、すなわち上記中間体(XII)から本発明の化合物(I)を得る工程である。

1) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合
(方法1) 化合物(7b)と化合物(3d)の縮合反応により、本発明の化合物(I)を得ることができる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

(方法2) R^{1a} 、 R^{9a} または R^{10} にアルコキシカルボニル基が含まれない場合、化合物(7b)と化合物(3a)とを縮合反応させた後、得られた化合物の R^{103} を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

化合物(7b)と化合物(3a)との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

。

R^{103} の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

2) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、 R^{1a} または R^{9a} 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法6]の<工程6-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

<工程7-3>

本工程は、化合物(1d)から化合物(7c)を得る工程である。<工程6-1>と同様に行うことができ、例えば、式 $Ar-OC(=O)-Cl$ で表される化合物(式中、Arは、上記定義と同意義を意味する。)などを用いて、化合物(1d)をカルバミン酸エステル誘導体とした後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物(1d)にカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。また、これらの溶媒と水との混合溶媒を用いることもできる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時

間は10分から30時間である。

<工程7-4>

本工程は、化合物(7c)から本発明の化合物(I)を得る工程である。

1) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれない場合

化合物(7c)と化合物(5a)とのカップリング反応により、本発明の化合物(I)を得ることができる。<工程1A-4>と同様に行うことができ、溶媒としては、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

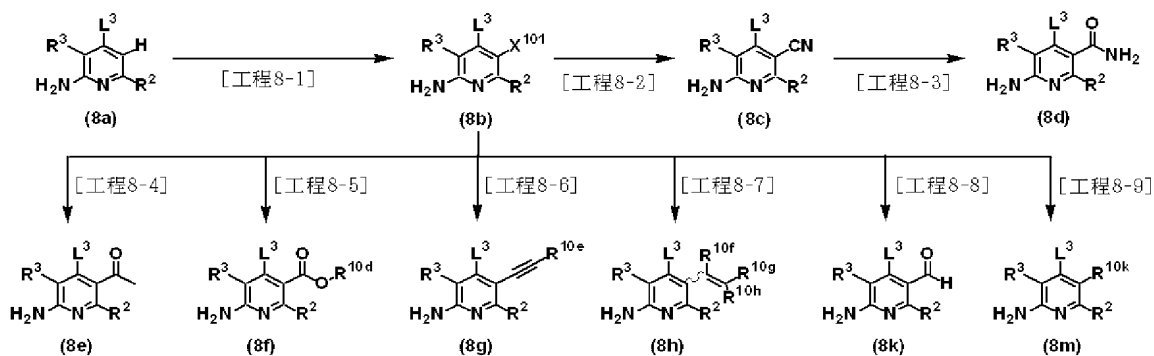
2) R^{1a} または R^{9a} に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合

これらの置換基を必要に応じて保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

3) また、本工程の後に、 R^{1a} または R^{9a} 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法6]の<工程6-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

[0098] [製造方法8] 上記中間体(1d)のうち、Xが式 $-C(R^{10b})=$ で表される基である場合の各中間体の製造方法

[化22]



(式中、 L^3 は塩素原子または臭素原子を意味する。 X^{101} は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。 R^{10b} は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または式 $-CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。 R^{10d} は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{10e} は、水素原子または C_{1-4} アルキル基を意味する。 R^{10f} 、 R^{10g} および R^{10h} は、同一または異なって水素原子または C_{1-4} アルキル基を意味するが、 R^{10f} 、 R^{10g} および R^{10h} の炭素数の和は0以上4以下である。 R^{10k} は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程8-1>

本工程は、化合物(8a)の5位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物(8b)を得る工程である。例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

<工程8-2>

本工程は、化合物(8b)の X^{101} をシアノ基に変換し、化合物(8c)を得る工程である。シアノ化を行う際、 L^3 と X^{101} の組み合わせとしては、 L^3 が塩素原子のときは X^{101} はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 L^3 が臭素原子のときは X^{101} はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)に対して0.5当量から0.6当量のシアン化亜鉛、あるいは化合物(8b)に対して1.0当量から1.2当量のシアン化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から10時間である。

<工程8-3>

本工程は、化合物(8c)から化合物(8d)を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒とし

でジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41,3747(2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

<工程8-4>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8e)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒存在下、(1-エトキシビニル)トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159(1997)があげられる。

<工程8-5>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8f)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron Lett., 25(51), 5939(1984)があげられる。

<工程8-6>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8g)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)とアセチレン

誘導体を反応させることにより、化合物(8g)を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

<工程8-7>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8h)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(8b)とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物(8h)を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159(1997)があげられる。

<工程8-8>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8k)を得る工程である。Bull. Chem. Soc. Jpn., 67(8), 2329(1994)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

<工程8-9>

本工程は、化合物(8b)から化合物(8m)を得る工程である。J. Org. Chem., 66(20), 605(2001)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、アルキルマグネシウムハライドと塩化亜鉛(II)より調製した試薬を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなど

を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。また、Tetrahedron Lett., 37(14), 2409-2412(1996)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記<工程8-1>から<工程8-9>と同様の反応は、[製造方法1]から[製造方法7]に記載した各種中間体からの、ピリジン5位(R¹⁰)の置換基変換反応においても適宜応用することができる。

[0099] 「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子;ニトロ基;メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基;ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基;アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

[0100] アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアシル基;例えばt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基;例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカルボニル基;例えばメチル基、t-ブチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基;例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基などの置換ベンジル基;例えばピバロイルオキシメチル基などのアルキルカルボニルオキシアルキル基;例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基;例えばトリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリ

ルメキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシアルキル基などをあげることができる。

[0101] これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

[0102] 水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメキシメチル基、2-メキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メキシベンジル基、2, 4-ジメキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

[0103] これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

[0104] カルボキシル基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、*i*-プロピル基、*t*-ブチル基、2-ヨードエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばメキシメチル基、エトキシメチル基、*i*-ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル基；例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基などのアシルオキシメチル基；例えば1-メキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばベンジル基、4-メキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

[0105] これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

[0106] なお、上記記載の保護基のほか、Greeneら著”Protective Groups in Organic Synthesis”、第3版、JOHN WILEY & SONS, INC.に記載の保護基を用いることもできる。

- [0107] 以上が本発明に係る化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明の化合物の製造における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。
- [0108] 本発明に係る化合物(I)が遊離体(フリー体)として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。
- [0109] 本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物(I)の遊離体に、常法に従って変換することができる。
- [0110] 本発明に係る化合物(I)および本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、光学異性体など)は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなど)を用いることにより精製し、単離することができる。
- [0111] 本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。
- [0112] 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。
- [0113] 上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、
- [0114] 上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセル

ロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができる。

上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末などをあげることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ、

上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、

上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液

をあげることができ、

上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどを挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

[0115] また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤をあげることができる。

[0116] 上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせる製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

[0117] 上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせる製剤化する。

[0118] 上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせる製剤化する。

[0119] 本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1mgないし10g（好ましくは1mgないし2g）、外用剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）、注射剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）を1日に1回投与または2ないし4回に分けて使用する。

実施例

[0120] 本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は

、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0121] 製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとしてYMC SIL-60-400/230Wを用いた。

[0122] また、LC-MS精製条件として特記しない限りは、以下に記載の2条件(Gradient Condition 1またはGradient Condition 2)のいずれかを用いた。

ODSカラム(CAPCELL PAK C-18)

Solvent A液 水

Solvent B液 アセトニトリル

Solvent C液 1%トリフルオロ酢酸水溶液

Flow Rate 30ml/min

Stop Time 10min

Gradient Condition 1

0.00min A:80%, B:10%, C:10%

7.80min A:30%, B:60%, C:10%

8.00min A:0%, B:100%, C:0%

Gradient Condition 2

0.00min A:80%, B:10%, C:10%

2.00min A:70%, B:20%, C:10%

7.50min A:40%, B:50%, C:10%

8.00min A:0%, B:100%, C:0%

[0123] (製造例1) tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート

1-Boc-アゼチジン-3-オン(3.45g)のメタノール(175ml)溶液に2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(21.9ml)、酢酸(1.73ml)、10%パラジウム炭素(2.15g)を加え、室温で水素雰囲気下14時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、無色油状物として表題化合物(4.07g、101%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.43(9H, m), 2.17(6H, s), 3.0

1 (1H, m), 3. 79 (2H, m), 3. 91 (2H, m).

[0124] (製造例2) N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N, N-ジメチルアミン 三塩酸塩

tert-ブチル 3-ジメチルアミノアゼチジン-1-カルボキシレート(7. 00g)を氷冷攪拌し、ここにトリフルオロ酢酸(21. 6ml)を加え、氷浴上30分間、さらに室温で1. 5時間攪拌した。反応液を濃縮し、褐色油状物として3-(ジメチルアミノ)アゼチジン二トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(ESI-MS(m/z):101[M+H]⁺)を得た。これをジクロロメタン(350ml)に溶解し、1-ベンジル-4-ピペリドン(6. 49ml)を加え、室温で10分間攪拌した。これを氷冷し、ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(11. 1g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチル(300ml)、飽和食塩水、炭酸カリウムを加えて室温で20分間攪拌後、これを分配した。水層を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1で抽出した。有機層を合わせ、乾燥後の有機層に4N塩酸-酢酸エチル溶液(26. 3ml)を加えた。これを濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物(14. 1g)を得た。

ESI-MS(m/z):274[M+H]⁺.

[0125] (製造例3) N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩

N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N, N-ジメチルアミン 三塩酸塩の粗生成物(14. 1g)の2-プロパノール(380ml)-水(380ml)溶液に10%パラジウム炭素(5. 0g)を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物の粗生成物(10. 7g)を得た。

ESI-MS(m/z):184[M+H]⁺.

[0126] (製造例4) 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン 三塩酸塩

1-ベンジルピペラジン(0. 500ml)のメタノール(25ml)溶液に1-Boc-アゼチジン-3-オン(495mg)、酢酸(0. 182ml)を加え、室温で5分間攪拌した。ここに10%パラジウム炭素(308mg)を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。触媒をろ別した。残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、4-ベンジル-1-(1-Boc-アゼチジン-3-イル)ピペラジンの粗生成物を得た(ESI-MS(m/z):332[M+H]⁺)。これをテトラヒドロフラン(10ml)に溶解した。ここに氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(219mg)を加えた。窒素雰囲気下氷浴上で15分間、室温で15分間攪拌した後、100℃で3.5時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水(0.22ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.22ml)、水(1.1ml)を加え、氷浴上で1時間攪拌した。不溶物をろ別した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル溶液(2.17ml)を加え、これを濃縮し、4-ベンジル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン 三塩酸塩の粗生成物(ESI-MS(m/z):246[M+H]⁺)を得た。これを水(25ml)、2-プロパノール(25ml)に溶解させた。ここに10%パラジウム炭素(615mg)を加え、これを窒素雰囲気下室温で12時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液を濃縮し、白色固体として表題化合物の粗生成物(382mg)を得た。

ESI-MS(m/z):156[M+H]⁺.

[0127] (製造例5) tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(5.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(70ml)溶液に、N,N-ジメチルグリシン(2.97g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.89g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(5.27g)を加え、窒素雰囲気下室温で46時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(400ml)、飽和食塩水(200ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、無色結晶として表題化合物(8.03g、定量的)を得た。

ESI-MS(m/z):286[M+H]⁺.

[0128] (製造例6) N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

tert-ブチル [1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

(7.07g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を窒素雰囲気下氷冷撹拌した。ここに水素化リチウムアルミニウム(280mg)を加え、氷浴上で15分間、室温で15分間撹拌した。窒素雰囲気下、反応液を100℃で11時間加熱還流した。反応液を氷冷した。ここに水(2.8ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)、水(14.0ml)を順次加え、これを2時間撹拌した。不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、黄色油状物として表題化合物(4.65g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.34–1.43(2H, m), 1.87–1.90(2H, m), 2.02–2.08(2H, m), 2.25(6H, s), 2.31–2.50(7H, m), 2.90(2H, m), 3.14–3.27(1H, m).

ESI-MS(m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0129] (製造例7) N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン

N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン(10.0ml)とトリエチルアミン(10.0ml)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル(5.15ml)を滴下した。室温で30分間撹拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル(200ml)に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物(8.90g、ESI-MS(m/z): 189)を得た。この残渣をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解させ、氷冷撹拌下、水素化アルミニウムリチウム(2.00g)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で15分間撹拌後、65℃で1.5時間撹拌した。反応液を氷冷し、水(2.0ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)、水(10.0ml)を加え、氷浴中1時間撹拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物(9.2g、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.01(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.65(2H, m), 2.42(3H, s), 2.47(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.51(4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

ESI-MS(m/z): 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0130] (製造例8) (4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド エチル エステル

窒素雰囲気下、1-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン(5.1g)をテトラヒドロフラン(300ml)に溶解させ、氷水浴冷却下、ここにトリエチルアミン(8.25ml)とベンゾイルクロライド(3.44ml)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表記化合物(8.19g、定量的)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.28(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20–2.85(4H, m), 3.26(2H, m), 3.48(2H, m), 3.85(2H, m), 4.19(2H, m), 7.41(5H, m).

[0131] (製造例9) 1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)エタノン

(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド エチルエステル(8.19g)にメタノール(300ml)と水(50ml)を加えた後、氷水浴冷却下、水酸化リチウム(1.34g)を加え10分間攪拌した。反応液を室温まで昇温させ、24時間攪拌した。1N塩酸(55.9ml)を加えた後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール(200ml)を加えた。析出した不溶物をセライトを通じてろ去した。ろ液を減圧濃縮することにより、粗生成物の(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド(8.6g)を白色固体として得た。窒素雰囲気下、室温で(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)アセティック アシド(2g)にN,N-ジメチルホルムアミド(80ml)を加えた後、アゼチジン 塩酸塩(1.51g)、トリエチルアミン(4.49ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(3.09g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.18g)を順次加え、室温で66時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル)で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより得られた残渣にジエチルエーテル(10ml)を加え

て懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(731.5mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.40–2.80(6H, m), 3.03(2H, s), 3.47(2H, m), 3.83(2H, m), 4.06(2H, m), 4.22(2H, m), 7.30–7.50(5H, m).

- [0132] (製造例10) 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-4-ベンジルピペラジン
窒素雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム(405mg)を氷水浴冷却攪拌下でテトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させた後、1-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)エタノン(730mg)とテトラヒドロフラン(5ml×3)を加えた。反応液を60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(0.4ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.4ml)、水(1.2ml)を加え、13時間攪拌した。反応液の不溶物をセライトを通じてろ別し、これを酢酸エチル(100ml)で洗浄した。溶媒を減圧留去することにより粗生成物の表題化合物(687mg)を淡黄色油状物として得た。ESI-MS(m/z): 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [0133] (製造例11) 1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン 三塩酸塩
1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]-4-ベンジルピペラジン(687mg)をメタノール(30ml)に溶解させ、ここに20%水酸化パラジウム炭素(372mg)を加え、水素加圧下(0.4MPa)で10時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル(1.33ml)を加えて攪拌した。攪拌下、系内を減圧し、過剰の塩酸を留去した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物(736mg、定量的)を淡褐色油状物として得た。ESI-MS(m/z): 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [0134] (製造例12) 2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン
2-アミノ-4-クロロピリジン(8.00g)をN-メチルピロリドン(65ml)に溶解させ、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(19.55g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(43.36ml)を加えて160℃にて41時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と2N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（3.02g, 20%）を乳白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J=1.6, 5.6$ Hz), 7.20–7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.05–8.15 (2H, m).

[0135] （製造例13） 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、室温でトリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、室温でN-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.467ml) を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (245mg, 75.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04–2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88–2.98 (5H, m), 4.09–4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.26–7.35 (1H, m), 7.74–7.78 (1H, m), 8.06–8.13 (2H, m), 8.13–8.19 (2H, m).

[0136] （製造例14） 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (243mg) をテトラヒドロフラン (6ml) -メタノ

ール(6ml)に溶解させた後、10%パラジウム炭素(128mg)を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製し、減圧濃縮することにより表記化合物(175 mg、78.0%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.70(2H, m), 1.78(2H, m), 1.98–2.18(2H, m), 2.20–2.38(3H, m), 2.82–3.02(5H, m), 3.75(2H, m), 4.08–4.26(1H, m), 6.45(1H, dd, $J=3.2, 8.4\text{Hz}$), 6.47–6.66(2H, m), 6.97(1H, m), 7.17(1H, brs), 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 374 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0137] (製造例15) エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド(39.4g)と塩化チオニル(64ml)の混合物を窒素雰囲気下100°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを減圧濃縮し、トルエンで共沸した。氷冷攪拌しているエタノールにこの残渣を少しずつ加えた。反応液を室温で25.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、褐色油状物として表題化合物(38.8g、83.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.46(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.50(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=2.0, 5.2\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

[0138] (製造例16) エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート(19.4g)に3-フルオロ-4-ニトロフェノール(24.7g)、クロロベンゼン(7.0ml)を加え、これを窒素雰囲気下120°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに酢酸エチル(400ml)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(400ml)を加え、これを室温で27時間攪拌した。攪拌を止

め、水層を分離した。有機層に再び飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で2日間攪拌した。攪拌を止め、水層を分離した。水層を酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を合わせ、これを飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物(12.9g、40.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.45(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.49(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.97–7.01(2H, m), 7.16(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.20(1H, m), 8.76(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 329 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0139] (製造例17) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド

エチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート(8.56g)のエタノール(150ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(1.0g)を入れ、水素雰囲気下室温で反応液を9.5時間攪拌した。触媒をろ別した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル溶液(14ml)を加え、これを濃縮した。乾固する前に濃縮を止めた。これに水(75ml)、アセトン(150ml)、炭酸水素ナトリウム(11.8g)を加えた。これを氷冷下で攪拌し、ベンジルオキシカルボニル クロリド(6.00ml)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加え、固体を懸濁させた。しばらく静置した後、上清をピペットで取り除いた。この残渣を乾燥して、淡黄色固体としてエチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート(7.51g, 65.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.43(3H, m), 4.45–4.52(2H, m), 5.24(2H, s), 6.87–6.92(2H, m), 6.99(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.35–7.45(6H, m), 7.65(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.60(1H

, d, J=5. 6Hz).

エチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート(7. 95g)をエタノール(120ml)に溶解させ、水(25ml)を加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム(783mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸(60ml)を加えた後、減圧下に濃縮した。濃縮後、反応液中に析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。結晶を酢酸エチル-テトラヒドロフランに溶解し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の溶液を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサンに懸濁させて、これをろ取した。この結晶を乾燥し、淡黄色結晶として目的物(5. 04g, 72. 0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5. 18(2H, s), 7. 08(1H, m), 7. 23(1H, m), 7. 24-7. 46(8H, m), 7. 75(1H, m), 8. 59(1H, d, J=5. 6 Hz), 9. 59(1H, s).

[0140] (製造例18) tert-ブチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバメート

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド(5. 04g)のtert-ブタノール(50ml)懸濁液に、室温で、トリエチルアミン(4. 6ml)を加えて攪拌した。ここに室温でジフェニルホスホリル アジド(3. 13ml)を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。その後、90°Cで30分、100°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した。ここに、酢酸エチル(25ml)を加え、氷冷下、反応液を30分間攪拌した。析出した結晶をろ取し、これをジエチルエーテルで洗浄した。これを室温で1時間通気乾燥し、無色結晶として表題化合物(3. 92g, 65. 5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1. 42(9H, s), 5. 17(2H, s), 6. 62(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 01(1H, dd, J=2. 2, 8. 8Hz), 7. 21(1H, dd, J=2. 2, 11. 2Hz), 7. 35-7. 42(6H, m), 7. 70(1H, m), 8. 14(1H, d, J=5. 6Hz), 9. 53(1H, s), 9. 83(1H, s).

[0141] (製造例19) ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート

4N塩酸－酢酸エチル溶液(120ml)氷浴上で冷却した。ここに攪拌下、tert－ブチル [4－(4－ベンジルオキシカルボニルアミノ－3－フルオロフェノキシ)ピリジン－2－イル]カルバメート(3.92g)を加え、氷浴上で10分間攪拌した。その後、反応液を室温で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。ここに酢酸エチル(150ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(70ml)を加え、分配した。水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサン－酢酸エチル混合溶媒(5:1)に懸濁させた。結晶をろ取、ヘキサン－酢酸エチル混合溶媒(5:1)で洗浄した。これを室温で吸引乾燥し、淡黄色結晶として表題化合物(2.93g、95.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.49(2H, m), 5.23(2H, s), 5.95(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.26(1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 6.84–6.90(2H, m), 7.00(1H, m), 7.34–7.42(5H, m), 7.94(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.10(1H, m).

ESI-MS (m/z): 354 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0142] （製造例20） フェニル [4－(3－フルオロ－4－{[1－(4－フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン－2－イル]－N－フェノキシカルボニルカルバメート

ベンジル [4－(2－アミノピリジン－4－イルオキシ)－2－フルオロフェニル]カルバメート(1.25g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液にトリエチルアミン(1.48ml)、フェニル クロロホルメート(1.11ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、褐色油状物としてフェニル N－[4－(4－ベンジルオキシカルボニルアミノ－3－フルオロフェノキシ)ピリジン－2－イル]－N－フェノキシカルボニルカルバメートの粗体を得た(ESI-MS (m/z): 616 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$)。これをテトラヒドロフラン(200ml)に溶解させ、20%水酸化パラジウム(497mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。触媒をろ別した。これをテトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を20mlになるまで濃縮し、フェニル N－[4－(4－アミノ－3

ーフルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(ESI-MS (m/z): 482 [$M+Na$]⁺, 941 [$2M+Na$]⁺) のテトラヒドロフラン溶液を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させた。ここに1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(1.58g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3.13g)、トリエチルアミン(0.987ml)を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和食塩水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:2~1:1~1:2)で精製し、無色泡状物として表題化合物(940mg, 40.0%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.68-1.76 (4H, m), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.95 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.03-7.07 (3H, m), 7.18 (4H, d, J=8.4Hz), 7.25 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.48 (2H, m), 8.27 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 9.40 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 687 [$M+Na$]⁺.

[0143] (製造例21) メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

塩化チオニル(500ml)を室温で攪拌し、ピコリン酸(200g)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を85℃で20分間攪拌した。さらに100℃で157時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール(500ml)をゆっくりと加えた。氷冷浴中1時間攪拌した後、室温で17.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=2:1(1.0L)と1N水酸化ナトリウム水溶液(500ml)に分配した。水層を酢酸エチル(500ml)で2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水(500ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にヘキサン(200ml)、ジエチルエーテル(40ml)を加えて、室温で13時間攪拌した。析出した固体をろ取、ろ物をヘキサン(100ml)-ジエチルエーテル(20ml)混合溶媒で2回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表題化合物(182g, 65.2%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd,

J=2.0, 5.2Hz), 8.09(1H, d, J=2.0Hz), 8.70(1H, d, J=5.2Hz).

[0144] (製造例22) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル 二塩酸塩

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル(30g)と2-フルオロ-4-ニトロフェノール(41.2g)をクロロベンゼン(24ml)に溶解させ、これを窒素雰囲気下120℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、メタノール(100ml)を加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチル(300ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(150ml)で分配した。分取した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、飽和食塩水(150ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣にエタノール(200ml)を加え、30分間攪拌した。固体をろ取した後、得られたろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(YMC、SIL-60-400/230W、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた固体を上記固体と合わせることで4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル(20.0g, 40.0%)を淡褐色固体として得た。

上記精製物(9.90g)をメタノール(340ml)とテトラヒドロフラン(340ml)に溶解させた後、20%水酸化パラジウム炭素(2.4g)を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル(4.18ml)を加えた後、減圧濃縮することにより粗生成物の表題化合物(11.5g)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS(m/z): 263[M+H]⁺

[0145] (製造例23) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル(11.5g)をアセトン(340ml)と水(170ml)に溶解させた。その後、反応液に炭酸水素ナトリウム(17.3g)を加え、氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート(9.79ml)を加え、15分間攪拌した。反応液を室温まで昇温した後、2時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、ベンジル クロロホルメート(2.45ml)をさらに加え、

18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル(500ml)と飽和食塩水(200ml)を加えて分配した。分取した有機層を水(100ml)、飽和食塩水(200ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体に酢酸エチル(50ml)とヘキサン(30ml)を加え、懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(9.6g、70.6%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.95–4.10(3H, m), 5.23(2H, m), 6.84(1H, m), 7.00(1H, m), 7.11(2H, m), 7.34–7.50(5H, m), 7.56(1H, m), 7.62(1H, m), 8.59(1H, m).

[0146] (製造例24) 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド メチル エステル(10.7g)をメタノール(450ml)、N, N-ジメチルホルムアミド(150ml)に溶解させた後、水(75ml)と水酸化リチウム(1.36g)を加え、室温で1時間攪拌した。1N塩酸(100ml)を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えて分配後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水とヘキサンの洗浄した後、通気乾燥した。ここで得られたろ液の有機層を水(100ml \times 2)、飽和食塩水(200ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた固体を水とヘキサンで洗浄し、通気乾燥した。この固体を先に得られた固体と合わせ、60℃で一晩乾燥することにより、表題化合物(9.53g、92.3%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.32(1H, brs), 5.19(2H, s), 7.21(1H, m), 7.25–7.58(8H, m), 7.64(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.18(1H, brs).

[0147] (製造例25) [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド tert-ブチル エステル

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシリック アシド(500mg)をtert-ブチルアルコール(5ml)に溶解させた後、

窒素雰囲気下に室温でトリエチルアミン(0.457ml)、ジフェニルホスホリル アジド(0.310ml)を加え、1.5時間攪拌した。反応液を30℃まで昇温させ1時間攪拌した後、40℃で45分間攪拌した。その後、反応液を50℃まで昇温させ30分間攪拌した後、反応液を60℃まで昇温させ30分間攪拌した。反応液を70℃まで昇温させ30分間攪拌した後、80℃で30分間攪拌した。反応液を90℃まで昇温させ1.5時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で分配した。有機層を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:2)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル(3ml)とヘキサン(3ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物(277mg、46.6%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.49(9H, s), 5.22(2H, s), 6.46(1H, dd, $J=2.0, 6.0\text{Hz}$), 6.77(1H, brs), 6.99–7.14(2H, m), 7.28–7.48(7H, m), 7.52(1H, m), 8.06(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0148] (製造例26) 「4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル」カルバミック アシド ベンジル エステル

4N塩酸-酢酸エチル溶液(30ml)に、氷水浴冷却下で[4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミック アシド tert-ブチル エステル(510mg)を加えた。反応液を室温まで昇温させた後、16時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(10ml)と5N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、30分間攪拌した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(4ml)とヘキサン(6ml)を加えて析出している

固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより、表題化合物 (46.6 mg, 11.7%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.35 (2H, brs), 5.19 (2H, m), 6.14 (1H, brs), 6.69 (1H, m), 7.30–7.52 (6H, m), 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.97 (1H, m), 10.24 (1H, brs).

[0149] (製造例27) {4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェノキシ]ピリジン-2-イル}-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]カルバミック アシド ベンジル エステル (1.0g) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液に氷水浴冷却下でトリエチルアミン (0.983ml)、クロロギ酸フェニル (0.884ml) を順次加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物の粗生成物 (1.945g) を褐色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 616 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

[0150] (製造例28) [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

{4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェノキシ]ピリジン-2-イル}-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物 (1.945g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に20%水酸化パラジウム炭素 (792mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物の粗生成物 (1.617g) を褐色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 482 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 941 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

[0151] (製造例29) [4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物(1.617g)をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(1.26g)、トリエチルアミン(0.786ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2.49g)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1)により精製して表記化合物(1.007g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.80(4H, m), 6.89(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(17H, m), 7.75(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.14(1H, brs), 8.44(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.05(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 687 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0152] (製造例30) 2-{[(4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(125mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2ml)に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン(0.210ml)、クロロギ酸フェニル(0.189ml)を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に窒素雰囲気下、室温にて4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン 二塩酸塩(648mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液とトリエチルアミン(0.985ml)を加えて2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:ヘプタン=2:1~酢酸エチル)により精製することにより表記化合物(183mg、87%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.30(2H, m), 1.60–1.90(3H, m), 2.10–2.20(2H, m), 2.21(6H, s), 2.80–3.00(2H, m), 4

. 00–4. 20 (2H, m), 6. 64 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 26–7. 40 (2H, m), 7. 72 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 00–8. 20 (3H, m).

[0153] (製造例31) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

2-[[4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (183mg) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (123mg) を加え、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液、洗液をあわせて減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (167mg, 98%) を淡黄色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 388 $[M+H]^+$.

[0154] (製造例32) 2-プロピル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

4-クロロピリジン-2-カルボキシリック アシド (5. 0g) に塩化チオニル (10ml) を加えて 100°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。氷水浴冷却した 2-プロパノール (50ml) に残渣を加えた後、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、トルエンで共沸した後、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (6. 1g, 96%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 43 (6H, d, J=7. 2Hz), 5. 35 (1H, m), 7. 48 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 8. 12 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 67 (1H, d, J=5. 6Hz).

[0155] (製造例33) 2-プロピル 4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

2-プロピル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (3. 13g) をクロロベンゼン (9. 5ml) に溶解させた。4-ニトロフェノール (3. 28g) を加えて 120°C で 23 時間攪拌した。4-ニトロフェノール (1. 09g) を加えて 120°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液に酢酸エチル (50ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を

加えて攪拌した。不溶物が沈降したため、THF (50ml)を加えて溶解させた。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50mlx3)、飽和食塩水 (50ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表題化合物 (2. 147g、45%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 43 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5. 34 (1H, m), 7. 10 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7. 20–7. 25 (2H, m), 7. 75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8. 31–8. 36 (2H, m), 8. 72 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

[0156] (製造例34) 4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキシリック アシド

2-プロピル 4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (4. 5g)を2-プロパノール (100ml) – テトラヒドロフラン (50ml)に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素 (1. 05g)を加えた後、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフラン、メタノールで順次洗浄した。ろ液に5N塩酸 (7ml)を加えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトン (100ml) – 水 (50ml)に溶解させた。氷水浴冷却攪拌下に反応液に炭酸水素ナトリウム (8. 4g)を徐々に加えた。次いでベンジル クロロホルメート (3. 5ml)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温して2. 5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。結晶を含む残渣を水 (100ml)で希釈した。灰白色結晶をろ取し、水 (50ml、3回)、ヘキサン (50ml、4回)で順次洗浄した後、通気乾燥した。粗結晶 (8. 17g)をエタノール (100ml) – 水 (20ml)に懸濁させた。室温にて水酸化リチウム (718mg)を加えて一晩攪拌した。反応液に1N塩酸 (30ml)を加えた。反応液を減圧濃縮した。不溶の目的物をろ取し、水、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで順次洗浄した。ろ液の有機層を分離し、減圧濃縮した。得られた固体残渣と先にろ取した固体をあわせ、酢酸エチル:ヘキサン=1:1 (50ml)に懸濁させた。固体をろ取した後、水、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:1で洗浄した。1時間通気乾燥後、60℃で48時間温風乾燥することにより、表題化合物 (5. 062g、93%)を淡褐色粉末として得た。

ESI-MS (neg.) (m/z) : 363 [M-H]⁻.

[0157] (製造例35) {4-[(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-イル}カルバミック アシド tert-ブチル エステル

4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキシリック アシド (5.03g) を tert-ブタノール (50ml) に懸濁させ、室温でトリエチルアミン (4.81ml) を加えた。攪拌下、ここに室温でアジ化ジフェニルホスホリル (3.5ml) を加えた。反応液を窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を窒素雰囲気下90℃で30分間、100℃で4時間攪拌した。その後室温まで攪拌下に冷却した。結晶が懸濁した反応液に tert-ブチルメチルエーテル (100ml) を加え、室温で一晩攪拌した。結晶をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 (4.609g, 77%) を白色結晶として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた褐色油状物を酢酸エチル (100ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml, 2回)、飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣 (3.13g) に酢酸エチル (15ml) を加えて結晶 (不純物) を析出させた。結晶 (不純物) をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、少量のジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物 (493mg, 8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (9H, s), 5.22 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70 (1H, brs), 7.02-7.07 (2H, m), 7.30-7.45 (8H, m), 7.52 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz).

[0158] (製造例36) [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)フェニル]カルバミック アシド ベンジル エステル

{4-[(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-イル}カルバミック アシド tert-ブチル エステル (5.087g) に氷水浴冷却下に4N塩酸-酢酸エチル (75ml) を加え、氷水浴上で10分間、その後室温で24時間攪拌した。反応液を減圧し、塩酸を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈して氷水浴冷却した後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣に tert-ブチルメチルエー

テル(20ml)－ヘプタン(40ml)を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物(3.159g, 81%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.38(2H, brs), 5.22(2H, s), 5.92(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.27(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.72(1H, brs), 7.02–7.06(2H, m), 7.30–7.50(7H, m), 7.92(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

- [0159] (製造例37) {4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル
[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)フェニル]カルバミック アシド ベンジル
 エステル(500mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に氷水浴冷却下でトリエチルアミン(0.519ml)とクロロギ酸フェニル(0.467ml)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより、粗生成物の表題化合物(935.6mg)を褐色泡状物として得た。
 $\text{ESI-MS (m/z): } 598[\text{M}+\text{Na}]^+$.

- [0160] (製造例38) [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル
 粗生成物の{4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(936mg)をテトラヒドロフラン(60ml)溶液に溶解させた後、20%水酸化パラジウム炭素(209mg)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物の表題化合物(820mg)を褐色油状物として得た。
 $\text{ESI-MS (m/z): } 442[\text{M}+\text{Na}]^+, 905[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

- [0161] (製造例39) [4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル
 粗生成物の[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボ

ニル)カルバミック アシド フェニル エステル(820mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(830mg)、トリエチルアミン(0.519ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.65g)を室温にて順次加えて15.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:3~1:1)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表題化合物(845.8mg)を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.90(4H, m), 6.89(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.32(11H, m), 7.32–7.42(4H, m), 7.42–7.54(2H, m), 7.61(2H, m), 8.43(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61(1H, brs), 9.39(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 669 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0162] (製造例40) 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン

2-フルオロ-4-ニトロフェノール(1.736g)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(400mg)を加え20分間攪拌した。その後、4-アミノ-6-クロロピリミジン(648mg)を加えて100℃にて45分間攪拌した。反応液を120℃まで加温し1時間25分攪拌した。その後、反応液を140℃まで加温し一晚攪拌した。室温まで冷却後、反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2)により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(7ml)-ヘキサン(3.5ml)を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物(201mg, 16.0%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.02(1H, m), 7.06(2H, br

s), 7. 60(1H, dd, J=8. 0, 8. 8Hz), 8. 04(1H, m), 8. 10–8. 19(1H, m), 8. 30(1H, dd, J=2. 0, 10. 0Hz).

[0163] (製造例41) 「6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル」カルバミック アシド フェニル エステル

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン(1g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(40ml)に溶解後、氷水浴冷却下にトリエチルアミン(1. 67ml)とクロロギ酸フェニル(1. 51ml)を加えた。反応液を室温に戻し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(40ml)を加えた後、氷水浴冷却攪拌下、1N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加えて30分間攪拌した。反応液を室温に戻し1時間攪拌した。反応液に1N塩酸(4ml)を加えた後、テトラヒドロフラン(100ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で分配した。有機層を水(50ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより得られた残渣(4. 3g)に酢酸エチル(20ml)を加え、4日間静置した。沈殿した固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(399mg、26. 9%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7. 16–7. 25(2H, m), 7. 25–7. 35(1H, m), 7. 36–7. 50(3H, m), 7. 72(1H, m), 8. 04–8. 18(2H, m), 8. 50(1H, m), 9. 18(1H, brs).

ESI-MS(neg.) (m/z): 369[M-H]⁻

[0164] (製造例42) 「6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル」カルバミック アシド フェニル エステル

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニル エステル(394mg)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(149mg)を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、粗生成物の表題化合物(303mg)を白色固体として得た。

ESI-MS (m/z): 341 $[M+H]^+$, 363 $[M+Na]^+$

[0165] (製造例43) [6-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニル エステル

粗生成物の[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニル エステル(303mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(497mg)、トリエチルアミン(0.310ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(984mg)を室温にて順次加えて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:3~1:1)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:3~1:1)により再び精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより、表題化合物(100.4mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.80(4H, m), 7.00-7.10(2H, m), 7.10-7.35(5H, m), 7.35-7.52(4H, m), 7.58(1H, s), 7.70(1H, dd, $J=1.6, 12.0\text{Hz}$), 8.38(1H, brs), 8.49(1H, s), 8.69(1H, brs), 9.57(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 568 $[M+Na]^+$.

[0166] (製造例44) 1-(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド

1, 1-シクロプロパンジカルボキシリック アシド(5.02g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(50ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(5.38ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に塩化チオニル(2.82ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下にベンジルアルコール(4.39ml)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を加え、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。反応液に2N

水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下で留去した。得られた水溶液にtert-ブチルメチルエーテル(25ml)を加えて攪拌した。有機層と水層を分離した。水層を氷水浴冷却し、2N塩酸(50ml)を加えてpH4にした。酢酸エチル(150ml)を加えてしばらく攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(6.29g、74%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30–1.40(4H, m), 5.15(2H, s), 7.30–7.38(5H, m).

ESI-MS (m/z): 243 [$M + \text{Na}$] $^+$.

[0167] (製造例45) [4-(4-{[1-(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物(678mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(815mg)、トリエチルアミン(0.516ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.64g)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1)により精製して表記化合物(928mg)を無色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 684 [$M + \text{Na}$] $^+$.

[0168] (製造例46) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[4-(4-{[1-(ベンジルオキシカルボニル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック

アシド フェニル エステル(928mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に1-メチル-4-メチルアミノピペリジン(0.814ml)を室温にて加えて、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:5を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(516mg、64%)を白色粉末として得た。

ESI-MS(m/z):576[M+H]⁺.

[0169] (製造例47) 1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリック アシド

1-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(510mg)のテトラヒドロフラン(20ml)-メタノール(20ml)溶液に20%水酸化パラジウム炭素(377mg)を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフラン-メタノール(1:1)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物(358.7mg、83%)を白色結晶として得た。

ESI-MS(neg.)(m/z):484[M-H]⁻.

[0170] (製造例48) [4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物(219mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(196mg)、トリエチルアミン(0.133ml)、ベン

ゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(422mg)を室温にて加えて一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:2)により精製して表記化合物(271mg)を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 669 [$M+Na$]⁺.

[0171] (製造例49) 1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド

1, 1-シクロプロパンジカルボキリック アシド(2.5g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(25ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(2.68ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に塩化チオニル(1.4ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に2,4-ジフルオロアニリン(2.15ml)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加え、徐々に室温まで昇温して一晚攪拌した。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液(75ml)を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下で留去した。得られた水溶液にtert-ブチルメチルエーテル(25ml)を加えて攪拌した。有機層と水層を分離した。水層を氷水浴冷却し、5N塩酸(30ml)を加えて攪拌した。析出した固体をろ取した後、水で洗浄した。通気乾燥後、60℃で8時間温風乾燥することにより、表記化合物(2.918g、63%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.80-1.95(4H, m), 6.80-6.95(2H, m), 8.20(1H, m), 10.69(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 264 [$M+Na$]⁺.

[0172] (製造例50) 1-(2-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド

1, 1-シクロプロパンジカルボキリック アシド(2.5g)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(25ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(2.68ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に塩化チオニル(1.4ml)を滴下した。同温で30分攪拌後、氷水浴冷却下に2-フルオロアニリン(2.04ml)のテトラヒドロ

フラン(15ml)溶液を加え、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液(75ml)を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下で留去した。得られた水溶液にtert-ブチルメチルエーテル(25ml)を加えて攪拌した。有機層と水層を分離した。水層を氷水浴冷却し、5N塩酸(30ml)を加えて攪拌した。析出した固体をろ取した後、水で洗浄した。通気乾燥後、60℃で8時間温風乾燥することにより、表記化合物(2.294g、54%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.80–1.94(4H, m), 7.00–7.15(3H, m), 8.26(1H, m), 10.74(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 246 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

[0173] (製造例51) [4-(4-{[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物(400mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(241mg)、トリエチルアミン(0.139ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(442mg)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:2~1:1)により精製して表記化合物(116.2mg)を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 705 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

[0174] (製造例52) [4-(3-フルオロ-4-{[1-(2-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗生成物(410mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(2-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(241mg)、トリエチルアミン(0.139ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(442mg)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:2~1:1)により精製して表記化合物(116.2mg)を白色粉末として得た。

ルホルムアミド(5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(2-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(223mg)、トリエチルアミン(0.139ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(442mg)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:2~1:1)により精製して表記化合物(90.6mg)を白色粉末として得た。

ESI-MS (m/z): 687 $[M+Na]^+$.

[0175] (製造例53) 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン(2.00g)をN-メチルピロリドン(31.8ml)に溶解させ、窒素雰囲気下、4-ニトロフェノール(6.51g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(15.9ml)を加えて150℃にて3日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液(32ml)で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキササン:酢酸エチル=1:2~1:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物(764mg, 21.2%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.54(2H, brs), 6.11(1H, s), 6.35(1H, m), 7.17(2H, m), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27(2H, m).

[0176] (製造例54) 4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン(160mg)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下にトリエチルアミン(0.289ml)とクロロギ酸フェニル(0.260ml)を加えた。反応液を室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去

した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(8ml)を加えた。4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン 二塩酸塩(668mg)とトリエチルアミン(0.772ml)を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)で分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(295mg)を淡黄色油状物として得た。窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(295mg)をテトラヒドロフラン(7ml)とメタノール(7ml)に溶解させ、10%パラジウム炭素(147mg)を加えて水素雰囲気下10時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH, 溶出液;酢酸エチル)により精製した後、目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物(233.7mg)を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.35 (2H, m), 1.60–1.90 (7H, m), 2.31 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.40–2.50 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 4.00–4.10 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

[0177] (製造例55) 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(750mg)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.444ml)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(0.399ml)を滴下し、室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン(0.222ml)、クロロギ酸フェニル(0.200ml)を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチ

ルアミン (0. 111ml)、クロロギ酸フェニル (0. 100ml) を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10ml)、3-(ジエチルアミノ)プロピルアミン (2. 49ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) と水 (20ml)、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (645mg, 51. 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0. 93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1. 53 (2H, m), 2. 38 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2. 43 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3. 14 (2H, m), 5. 39 (2H, s), 6. 47 (1H, dd, $J=2.2, 6.0\text{Hz}$), 6. 80 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6. 84–6. 89 (2H, m), 7. 08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8. 00 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8. 19 (1H, brs), 9. 07 (1H, brs).

[0178] (製造例56) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300mg) とトリエチルアミン (0. 335ml) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0. 226ml) を滴下し、0. 5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (6. 0ml)、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (606mg) を加え、室温で4時間45分攪拌した。反応液に酢酸エチル (150ml) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過 (Fuji Silysia NH, ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1~1:1) し、黄色油状物として表記化合物 (503mg, 100%) を得た。

ESI-MS (m/z): 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0179] (製造例57) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア (503mg) のメタノール (40ml) -テトラヒドロフラ

ン(20ml)溶液に10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、黄色油状物として表記化合物(467mg, 85.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.97(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68(2H, m), 2.36(2H, m), 2.52(4H, m), 2.80(3H, s), 3.29(2H, m), 5.43(2H, m), 6.40(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 6.47–6.51(2H, m), 6.94(1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.33(1H, s).

[0180] (製造例58) 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

反応容器に2-アミノ-4-クロロピリジン(5.0g)、N-メチルピロリドン(40ml)、2-ヒドロキシ-5-ニトロトルエン(11.9g)、ジイソプロピルエチルアミン(20.1g)を入れ、窒素雰囲気下、150℃で5日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(200ml)を加えて分配した。水層をジエチルエーテル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル:酢酸エチル=1:1で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物(4.36g, 45.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.28(3H, s), 5.89(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.04(2H, brs), 6.19(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.14(1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 246 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0181] (製造例59) 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(500mg)とトリエチル

アミン (0.569ml) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.384ml) を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (20ml)、N, N-ジエチルー1, 3-プロパンジアミン (1.28ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (794mg, 96.9%) を得た。

ESI-MS (m/z): 402 $[M+H]^+$.

[0182] (製造例60) 1-[4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (794mg) のエタノール (50ml) 溶液に電解鉄粉 (442mg)、塩化アンモニウム (847mg)、水 (10ml) を加え、90℃で1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製し、表題化合物 (110mg, 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.53 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.72 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 372 $[M+H]^+$.

[0183] (製造例61) N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミン

40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.26g) にアセトニトリル (150ml)、1-エチル-4-ピペリドン (2.0ml)、酢酸 (0.932ml) を加えた後、ソジウム トリアセトキシボ

ロハイドライド(6.59g)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール(20ml)を加えて懸濁させた後、固体をろ別し、メタノール(20ml)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣にテトラヒドロフラン(50ml)を加え懸濁させた。固体をろ別し、テトラヒドロフラン(100ml)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物の表記化合物(3.33g)を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 143 [$M+H$] $^{+}$.

[0184] N-(3-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(40.8mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリックアシド(73mg)、トリエチルアミン(0.0456ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(145mg)を室温にて加えて3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=97:3)により精製して表記化合物(26.3mg、42%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50-1.80(8H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.26(3H, s), 2.80-2.94(5H, m), 4.11(1H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00-7.30(5H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.63(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.65(1H, m), 9.59(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 [$M+H$] $^{+}$.

[0185] N-[4-({2-[(4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-f

luorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペラジン(59.0mg)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテル:ヘキサン=1:3で洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(31.7mg、69.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.68(2H, m), 1.74(2H, m), 2.26(6H, m), 2.43-2.54(8H, m), 3.45-3.53(4H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91(2H, m), 7.04(2H, m), 7.24(1H, s), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.86(1H, s), 9.20(1H, s).

ESI-MS(m/z): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0186] (実施例3) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.0436ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エ

チル～酢酸エチル:メタノール=50:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテル:ヘキサン=1:3で洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(26.1mg、60.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.62–1.84(8H, m), 2.07(2H, m), 2.29(3H, s), 2.89(3H, s), 2.92(2H, m), 4.15(1H, m), 6.50(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91(2H, m), 7.03(2H, m), 7.21(1H, s), 7.49(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18(1H, m), 8.98(1H, s), 9.19(1H, s).

ESI-MS(m/z): 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0187] (実施例4) N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy]phenyl}cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(46.3mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、ヘプタン:酢酸エチル=1:2～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをジエチルエーテル:ヘキサン=1:3で洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(36.9mg、81.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.57(4H, m), 1.66(2H, m), 1.75(2H, m), 1.85(4H, m), 1.98(2H, m), 2.33(1H, m), 2.67(2H, m), 2.96(2H, m), 4.04(2H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.25(1H, m), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.61(

1H, d, J=2. 0Hz), 8. 06(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 20(1H, m), 8. 78(1H, s), 9. 25(1H, s).

ESI-MS (m/z): 605[M+H]⁺.

[0188] (実施例5) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(88mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 5ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(101mg)、トリエチルアミン(0. 0633ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(201mg)を室温にて加えて一晚攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にヘプタンを加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(39. 8mg、30%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 15-1. 30(2H, m), 1. 60-1. 85(7H, m), 2. 10-2. 15(2H, m), 2. 64(3H, s), 2. 66(3H, s), 2. 87(2H, m), 4. 04(2H, m), 6. 56(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 00-7. 30(5H, m), 7. 40-7. 50(2H, m), 7. 58(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 68(1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 04(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 73(1H, brs), 9. 57(1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 591[M-H]⁻.

[0189] (実施例6) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclobutane-1, 1-dicarboxamide

4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノ

−2−フルオロフェノキシ)ピリジン−2−イル]アミド(114mg)をN, N−ジメチルホルムアミド(4.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、1−(4−フルオロフェニルカルバモイル)シクロブタンカルボキシリク アシド(279mg)、トリエチルアミン(0.164ml)、ベンゾトリアゾール−1−イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(520mg)を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を0.5N塩酸(4回)、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3回)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル〜酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル−ヘプタン混合液(1:3)を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(19.1mg、11%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.25(2H, m), 1.50–1.85(3H, m), 2.00–2.15(4H, m), 2.21(6H, s), 2.70–2.90(6H, m), 4.00–4.10(2H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.20(5H, m), 7.48–7.54(2H, m), 7.57(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 7.78(1H, brs), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.08(1H, brs).
ESI-MS (m/z): 607 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0190] (実施例7) N-[4-({2-[(4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ−4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン−2−イル]−N−(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(130mg)に1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン(123mg)のN, N−ジメチルホルムアミド(2.5ml)溶液を室温にて加えて、3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia

NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル：ヘプタン＝1：3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物（42.3mg、36%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.78 (4H, m), 2.25 (6H, s), 2.40–2.56 (8H, m), 3.46–3.54 (4H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30 (5H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.49 (1H, brs), 9.53 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0191] (実施例8) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、4-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン 二塩酸塩(67.0mg)、トリエチルアミン(0.0523ml)、水(0.050ml)を加え、室温で10時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(0.0523ml)、水(0.050ml)を加え、さらに室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(22.4mg、50.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.20 (2H, m), 1.65–1.99 (7H, m), 2.13 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.21 (6H, s), 2.87 (2H, m), 4.06 (2H, m), 6.55 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.32 (1H, brs), 7.

4.9 (2H, dd, $J=5.0, 9.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.06 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 593 $[M+H]^+$.

[0192] (実施例9) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート (50.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) 溶液に、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン 二塩酸塩 (79.9 mg)、トリエチルアミン (0.105 ml)、水 (0.050 ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3 を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物 (22.9 mg、51.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.22–1.33 (2H, m), 1.64–1.83 (6H, m), 2.06 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.89 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.91 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.50 (2H, dd, $J=4.8, 9.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.85 (1H, s), 9.28 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 591 $[M+H]^+$.

[0193] (実施例10) N-(4-Fluorophenyl)-N'-{3-fluoro-4-[(2-{[(4-piperidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl}cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カ

ルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(61.3mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(48.0mg、80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–2.00(12H, m), 2.20(1H, m), 2.50–2.64(4H, m), 2.96(2H, m), 3.92–4.04(2H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.70(1H, brs), 9.48(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 605 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0194] (実施例11) N-{4-[(2-{ [(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl] carbon yl} amino) pyridin-4-yl) oxy] -3-fluorophenyl} -N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン 二塩酸塩(85mg)、トリエチルアミン(0.112ml)を室温にて加えて、24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、

より、表記化合物(34.6mg、59%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.16–1.34(4H, m), 1.50–1.72(4H, m), 2.00–2.10(2H, m), 2.19(1H, m), 3.02(2H, m), 3.10–3.24(4H, m), 3.80–3.90(2H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.67(1H, brs), 9.47(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0195] (実施例12) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(4-{[2-([methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた後、メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン(0.045ml)を加えて62時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(37.6mg、86.8%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.90(8H, m), 2.08(2H, m), 2.30(3H, s), 2.88(3H, s), 2.93(2H, m), 4.15(1H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.90–7.14(4H, m), 7.18(1H, brs), 7.40–7.60(4H, m), 7.64(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.95(1H, brs), 9.09(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 583 $[M+Na]^+$.

- [0196] (実施例13) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた後、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン 二塩酸塩(82.9mg)、トリエチルアミン(0.0782ml)、水(0.100ml)を順次加えて62時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(28.8mg, 65.1%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.80(8H, m), 2.06(2H, m), 2.21(1H, m), 3.02(2H, m), 3.19(4H, m), 3.80-4.00(2H, m), 6.53(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.94-7.14(5H, m), 7.40-7.66(5H, m), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.83(1H, brs), 9.15(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 595 $[M+Na]^+$.

- [0197] (実施例14) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl)oxy]-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、N, N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三

塩酸塩(79.9mg)、トリエチルアミン(0.105ml)、水(0.050ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(30.8mg、64.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.31(2H, m), 1.50–1.80(6H, m), 2.14(6H, s), 2.32(1H, m), 2.90(3H, m), 3.05(2H, m), 3.53(2H, m), 3.89(2H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.23(1H, s), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.77(1H, s), 9.25(1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 656 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0198] (実施例15) N-(2-Fluoro-4-([2-([4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(68.7mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1～10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(34.6mg、72.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.44(2H, m), 1.68(2H, m), 1.7

5(2H, m), 1.90(2H, m), 2.32(3H, s), 2.39–2.71(9H, m), 2.90(2H, m), 4.11(2H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.26(1H, covered by CDCl_3), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2$ Hz), 7.62(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20(1H, m), 8.84(1H, s), 9.20(1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 656 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0199] (実施例16) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ}ピリジン-2-イル)]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-(N-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(68.7mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1～10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(30.1mg、63.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.59–1.76(8H, m), 1.96(2H, m), 2.28(4H, m), 2.57(4H, m), 2.92(2H, m), 3.50(4H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.91(2H, m), 7.04(2H, m), 7.24(1H, s), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2$ Hz), 7.62(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.19(1H, m), 8.88(1H, s), 9.20(1H, s).

ESI-MS (m/z): 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 656 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0200] (実施例17) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン 三塩酸塩(79.4mg)、トリエチルアミン(0.125ml)、水(0.10ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン 三塩酸塩(19.9mg)、トリエチルアミン(0.032ml)、を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1～10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(19.7mg、43.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.67(2H, m), 1.73(2H, m), 2.06(3H, s), 2.31–2.36(6H, m), 2.93(3H, m), 3.51(4H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.88–6.93(2H, m), 7.03(2H, m), 7.25(1H, s), 7.49(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.93(1H, s), 9.19(1H, s).

ESI-MS(m/z): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 628 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0201] (実施例18) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、N, N-ジメチル-N-(ピペリジン-4-イル)アミン 二塩酸塩(79.4mg)、トリエチルアミン(0.157ml)、水(0.10ml)を加え、室温で10時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1～10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表題化合物(30.6mg、70.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.43–1.53(2H, m), 1.66–1.77(4H, m), 1.89(2H, m), 2.30(6H, m), 2.37(1H, m), 2.91(2H, m), 4.11(2H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.91–6.95(2H, m), 7.05(2H, m), 7.30(1H, s), 7.51(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.89(1H, s), 9.24(1H, s).

ESI-MS(m/z): 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0202] (実施例19) N-(3-Fluoro-4-{{2-({4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl}carbonyl}amino)pyridin-4-yl}oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(73.3mg)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(56.4mg、89%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.80(8H, m), 1.93(2H, m), 2.20–2.34(4H, m), 2.50–2.60(4H, m), 2.84–2.96(2H, m),

3. 40–3. 56(4H, m), 6. 56(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 00–7. 30(5H, m), 7. 40–7. 50(2H, m), 7. 56(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 68(1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 05(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 60(1H, brs), 9. 54(1H, brs).
ESI-MS(m/z):634[M+H]⁺.

[0203] (実施例20) N-(3-Fluoro-4-{{2-([4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino}pyridin-4-yl}oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0 ml)溶液に1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(73. 3mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(60. 1mg、95%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm):1. 40–2. 00(9H, m), 2. 29(3H, s), 2. 35–2. 70(8H, m), 2. 88(2H, m), 4. 00–4. 10(2H, m), 6. 56(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 00–7. 30(5H, m), 7. 40–7. 50(2H, m), 7. 56(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 68(1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 05(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 63(1H, brs), 9. 54(1H, brs).

ESI-MS(m/z):656[M+Na]⁺.

[0204] (実施例21) N-[4-{{2-[{{4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino}pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパン

カルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン 三塩酸塩(116 mg)、トリエチルアミン(0.168ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(57.5mg, 91%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.80(8H, m), 2.11(6H, s), 2.25(1H, m), 2.74–2.90(3H, m), 3.04(2H, m), 3.40–3.50(2H, m), 3.80–3.90(2H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.66(1H, brs), 9.48(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 634 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0205] (実施例22) N-(3-Fluoro-4-([2-([4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピペラジン 三塩酸塩(106mg)、トリエチルアミン(0.167ml)を室温にて加えて、25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(20.2mg、33%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 2.25–2.34(4H, m), 2.35(3H, s), 2.85–3.00(3H, m), 3.45–3.55(6H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.55(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.57(1H, brs), 9.57(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0206] (実施例23) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-3-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミックアシドフェニルエステル(66mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に4-ジメチルアミノピペリジン二塩酸塩(80.5mg)、トリエチルアミン(0.112ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=98:2) により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(52.1mg、90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.76(6H, m), 1.80–1.90(2H, m), 2.28(6H, s), 2.35(1H, m), 2.89(2H, m), 4.02–4.12(2H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.57(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8

. 05 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 54 (1H, brs), 9. 52 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 579 [M+H]⁺.

[0207] (実施例24) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-3-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(66mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0 ml)溶液に(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン(0. 0508ml)を室温にて加えて、6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(45. 6mg, 81%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 50-1. 75 (4H, m), 1. 87 (1H, m), 2. 16 (1H, m), 2. 27 (6H, s), 2. 75 (1H, m), 3. 21 (1H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 64 (1H, m), 3. 71 (1H, m), 6. 58 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 00-7. 30 (5H, m), 7. 40-7. 50 (2H, m), 7. 63 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 69 (1H, dd, J=2. 4, 12. 0Hz), 8. 05 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 61 (1H, brs), 9. 50 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 587 [M+Na]⁺.

[0208] (実施例25) N-(4-{[2-({[1-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperidin-4-yl](methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカ

ルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン(69.5mg)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(31.4mg、65.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.83(8H, m), 2.05–2.11(2H, m), 2.24(6H, s), 2.39–2.49(4H, m), 2.88(3H, s), 3.00(2H, m), 4.13(1H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91(2H, m), 7.03(2H, m), 7.21(1H, s), 7.49(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18(1H, m), 8.97(1H, s), 9.21(1H, s).

ESI-MS(m/z): 636 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0209] (実施例26) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-3-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミックアシドフェニルエステル(50mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に4-(アゼチジン-1-イルメチル)ピペリジン二塩酸塩(69mg)、トリエチルアミン(0.085ml)を室温にて加えて、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。表記化合物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジ

エチルエーテル：ヘプタン＝１：３を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより表記化合物（４２．０ｍｇ、９２％）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05–1.20 (2H, m), 1.45–1.80 (7H, m), 2.07 (2H, m), 2.28 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.84 (2H, m), 3.10–3.25 (4H, m), 4.02 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30 (5H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, brs), 9.49 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0210] (実施例27) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた後、4-(アゼチジン-1-イルメチル)ピペリジン 二塩酸塩(70.2mg)、トリエチルアミン(0.0862ml)、水(0.100ml)を順次加えて62時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(35.8mg、78.9%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.06–1.30 (2H, m), 1.43–1.73 (5H, m), 1.75 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.20 (4H, m), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.95–7.

12 (4H, m), 7. 43–7. 65 (6H, m), 8. 03 (1H, d, J=6. 0Hz), 8. 87 (1H, brs), 9. 14 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 587 [M+H]⁺.

[0211] (実施例28) N-(4-{[2-({[4-(2-Azetidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル (50mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1. 0ml) に溶解させた後、1-[2-(アゼチジン-1-イル)エチル]ピペラジン 三塩酸塩 (64. 6mg)、トリエチルアミン (0. 129ml)、水 (0. 100ml) を順次加えて 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) とヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (23. 8mg, 51. 2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 50–1. 90 (4H, m), 2. 05–2. 17 (2H, m), 2. 33–2. 42 (2H, m), 2. 46 (4H, m), 2. 50–2. 65 (2H, m), 3. 25 (4H, m), 3. 49 (4H, m), 6. 54 (1H, dd, J=2. 4, 6. 0Hz), 6. 94–7. 16 (4H, m), 7. 42–7. 68 (6H, m), 8. 03 (1H, d, J=6. 0Hz), 8. 90 (1H, brs), 9. 08 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 602 [M+H]⁺.

[0212] (実施例29) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4

ーアミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(125mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させた後、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(176mg)、トリエチルアミン(0.11ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(349mg)を順次室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル)により精製した。溶媒を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル(4ml)とヘキサン(4ml)を加え懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(121.2mg, 63.8%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.10–1.35(2H, m), 1.50–1.75(5H, m), 1.75–1.90(6H, m), 2.35(2H, m), 2.45–2.58(4H, m), 2.86(2H, m), 4.05(2H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.90–7.14(4H, m), 7.44–7.62(6H, m), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.87(1H, brs), 9.18(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 601 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0213] (実施例30) N-[4-({2-[({4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)に1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン(48.6mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液を室温にて加えて、5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し

た。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(34.7mg、76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.74(4H, m), 2.27(6H, s), 2.40–2.56(8H, m), 3.46–3.56(4H, m), 6.53(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.10(4H, m), 7.17(1H, brs), 7.44–7.62(5H, m), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.85(1H, brs), 9.01(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0214] (実施例31) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(56.7mg)を室温にて加えて、5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(40.1mg、84%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.82(8H, m), 1.95(2H, m), 2.24–2.34(4H, m), 2.54–2.60(4H, m), 2.92(2H, m), 3.44–3.54(4H, m), 6.53(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.10(4H, m), 7.17(1H, brs), 7.44–7.62(5H, m), 8.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.85(1H, brs), 9.01(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0215] (実施例32) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(56.7mg)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(37.7mg、79%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.94(9H, m), 2.28(3H, s), 2.30-2.70(8H, m), 2.88(2H, m), 4.02-4.14(2H, m), 6.54(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.10(4H, m), 7.23(1H, brs), 7.45-7.60(5H, m), 8.03(1H, d, J=5.6Hz), 8.89(1H, brs), 9.12(1H, brs).
ESI-MS (m/z): 616[M+H]⁺.

[0216] (実施例33) N-(3-Fluoro-4-{[6-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[6-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニル エステル(40mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた後、1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.045ml)を加えて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した。

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(33.7mg、79.3%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.75(6H, m), 1.75–1.90(2H, m), 2.06–2.17(2H, m), 2.30(3H, s), 2.92(3H, s), 2.96(2H, m), 4.10–4.25(1H, m), 7.05(2H, m), 7.12–7.24(2H, m), 7.31(1H, brs), 7.40–7.50(2H, m), 7.65(1H, m), 7.68(1H, dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$), 8.34(1H, m), 8.49(1H, brs), 9.48(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 602 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0217] (実施例34) N-{4-[(6-{ [(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl] carbon yl] amino} pyrimidin-4-yl) oxy]-3-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[6-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニルエステル(35.5mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた後、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン 二塩酸塩(21mg)とトリエチルアミン(0.0198ml)、水(0.10ml)を順次加えて21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)とヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(26.5mg、68.8%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.15–1.42(4H, m), 1.45–1.90(4H, m), 2.09(2H, m), 2.28(1H, m), 3.11(2H, m), 3.16–3.35(4

H, m), 3. 80–3. 90 (2H, m), 7. 00–7. 12 (2H, m), 7. 12–7. 26 (2H, m), 7. 37 (1H, brs), 7. 41–7. 52 (2H, m), 7. 59 (1H, s), 7. 63–7. 76 (1H, m), 8. 34 (1H, m), 8. 53 (1H, brs), 9. 42 (1H, brs).

ESI–MS (m/z): 614 [M+Na]⁺.

[0218] (実施例35) N-[3-Fluoro-4-({6-[(morpholin-4-ylcarbonyl) amino]pyrimidin-4-yl}oxy) phenyl]-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[6-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミック アシド フェニル エステル (40mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1. 0ml) に溶解させた後、モルホリン (0. 045ml) を加えて 26 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml) で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) とヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (18. 3mg, 82. 9%) を白色粉末として得た。

¹H–NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 54–1. 67 (2H, m), 1. 68–1. 78 (2H, m), 3. 52 (4H, m), 3. 75 (4H, m), 7. 06 (2H, m), 7. 12–7. 25 (2H, m), 7. 31–7. 38 (1H, m), 7. 45 (2H, m), 7. 61 (1H, s), 7. 69 (1H, dd, J=2. 0, 11. 2Hz), 8. 35 (1H, s), 8. 42 (1H, brs), 9. 52 (1H, brs).

ESI–MS (m/z): 561 [M+Na]⁺.

[0219] (実施例36) N-(4-{{2-[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino}pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カ

ルバミック アシド フェニル エステル(50mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液に(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン(0.050ml)を室温にて加えて、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(21.8mg、51%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.75(4H, m), 1.87(1H, m), 2.16(1H, m), 2.27(6H, s), 2.75(1H, m), 3.21(1H, m), 3.39(1H, m), 3.64(1H, m), 3.71(1H, m), 6.58(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.30(5H, m), 7.40–7.50(2H, m), 7.63(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61(1H, brs), 9.50(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 587 $[M+Na]^+$.

[0220] (実施例37) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、4-(アゼチジン-1-イルメチル)ピペリジン 二塩酸塩(85.2mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気

乾燥し、白色粉末として表記化合物(21.9mg、48.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.16(2H, m), 1.66(3H, m), 1.75(4H, m), 2.08(2H, m), 2.31(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.85(2H, m), 3.20(4H, m), 4.04(2H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.91(2H, m), 7.04(2H, m), 7.24(1H, brs), 7.50(2H, dd, $J=5.0, 9.0\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.80(1H, s), 9.23(1H, s).

ESI-MS(m/z): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0221] (実施例38) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、N,N-ジメチル-N-[1-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アミン 三塩酸塩(90.5mg)、トリエチルアミン(0.129ml)、水(0.10ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(11.8mg、24.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.31(2H, m), 1.64-1.76(6H, m), 2.14(6H, s), 2.30(1H, m), 2.90(3H, m), 3.03(2H, m), 3.52(2H, m), 3.88(2H, m), 6.53(1H, dd, $J=2.2, 6.0\text{Hz}$), 7.06(2H, m), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, m), 7.49(2H, dd, $J=4.6, 9.0\text{Hz}$), 7.55(3H, m), 8.02(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.81(1H, m), 9.10(1H, m).

ESI-MS(m/z): 638 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0222] N-(4-{[2-({[1-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperidin-4-yl}(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、N-[1-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン(69.5mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:3を加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(15.8mg、33.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.57–1.83(8H, m), 2.00(2H, m), 2.23(6H, s), 2.36–2.45(4H, m), 2.87(3H, s), 2.92(2H, m), 4.08(1H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.02(2H, m), 7.06(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22(1H, brs), 7.49(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.06(1H, s), 9.32(1H, s).

ESI-MS(m/z): 640 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0223] N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(41.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、4-(ピロリジン-1-イルメチル)ピペリジン 二塩酸塩(74.2mg)、トリエチルアミン(0.0857ml)、水(0.20ml)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル

と1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI SILYSIA NH、ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル、ヘキサンを加え、析出した沈殿をろ取した。これをヘキサンで洗浄、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(10.5mg、28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (2H, m), 1.65–1.92 (11H, m), 2.46 (2H, m), 2.66 (4H, m), 2.88 (2H, m), 4.08 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.29 (1H, brs), 7.50 (2H, dd, $J=4.6, 9.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.85 (1H, s), 9.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0224] (実施例41) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン(0.050ml)を室温にて加えて、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(23.0mg、54%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.75 (4H, m), 1.89 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.75 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.41 (1

H, m), 3. 65(1H, m), 3. 73(1H, m), 6. 54(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 6. 99–7. 14(5H, m), 7. 44–7. 58(4H, m), 7. 66(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 03(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 81(1H, brs), 9. 01(1H, brs).

ESI–MS(m/z): 547[M+H]⁺.

[0225] (実施例42) N-(4-{[2-({[3-(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(50mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)溶液に(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン(0. 050ml)を室温にて加えて、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル:ヘプタン=1:5を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(16. 3mg、39%)を白色粉末として得た。

¹H–NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 50–1. 75(4H, m), 1. 89(1H, m), 2. 17(1H, m), 2. 29(6H, s), 2. 75(1H, m), 3. 23(1H, m), 3. 41(1H, m), 3. 65(1H, m), 3. 73(1H, m), 6. 54(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 6. 99–7. 14(5H, m), 7. 44–7. 58(4H, m), 7. 66(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 03(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 81(1H, brs), 9. 01(1H, brs).

ESI–MS(m/z): 547[M+H]⁺.

[0226] (実施例43) N-[2-Chloro-4-({2-[({[3-(diethylamino)propyl]amino}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

1-[(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジメチルアミノプロピル)ウレア(67. 0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0ml)溶液に、1-(4

ーフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(115mg)、ベンゾトリアゾールー1ーイルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(227mg)、トリエチルアミン(0.0681ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣をLC-MSで精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、無色粉末として表記化合物(9.0mg、8.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.10(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.68–1.83(6H, m), 2.70(6H, m), 3.36(2H, m), 6.31(1H, m), 6.49(1H, m), 7.04(3H, m), 7.17(1H, m), 7.52(2H, dd, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 7.90(1H, m), 8.02(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.32(3H, m).
ESI-MS(neg.) (m/z): 595 $[\text{M-H}]^-$.

[0227] (実施例44) N-(4-{{2-({3-(Diethylamino)propyl}(methyl)amino)carbonyl}amino)pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

1-[(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-メチルウレア(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(85.7mg)、ベンゾトリアゾールー1ーイルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(170mg)、トリエチルアミン(0.0510ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:2～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、無色粉末として表記化合物(30.0mg、39.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.05(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.76(4H, m), 2.45(2H, m), 2.64(6H, m), 2.80(3H, s), 3.37(2H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.98(2H, m), 7.05(1H, m), 7.19(2H, m), 7.44–7.51(3H, m), 7.63(1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.46(1H, s), 9.62(1H, s).

ESI-MS(neg.) (m/z): 593 $[\text{M-H}]^-$.

[0228] (実施例45) N-[4-({2-([3-(Diethylamino)propyl]amino)carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy)-3-methylphenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

1-[(4-アミノ-2-メチルフエノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジメチルアミノプロピル)ウレア(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(90.4mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(179mg)、トリエチルアミン(0.0538ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣をLC-MSで精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、無色粉末として表記化合物(22.6mg, 29.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.05(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63–1.79(6H, m), 2.13(3H, s), 2.56–2.63(6H, m), 3.33(2H, m), 6.14(1H, m), 6.43(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03(2H, m), 7.40(1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.47–7.51(3H, m), 7.81(1H, m), 7.95(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.12(1H, brs), 9.25(1H, brs), 9.28(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 577 $[\text{M+H}]^+$.

[0229] N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(60.8mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に(3S)-(一)-3-ジメチルアミノピロリジン(41.7mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、析出した固体をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(18.5mg、35.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.76(4H, m), 1.86(1H, m), 2.17(1H, m), 2.27(6H, s), 2.74(1H, m), 3.21(1H, m), 3.41(1H, m), 3.65(1H, m), 3.72(1H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.03(2H, m), 7.07(1H, brs), 7.50(2H, m), 7.68(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18(1H, m), 8.88(1H, m), 9.27(1H, s).

ESI-MS(m/z): 587 $[M+\text{Na}]^+$.

[0230] N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(60.8mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に(3R)-(+) -3-ジメチルアミノピロリジン(41.7mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、析出した固体をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(18.3mg)を得た。これを再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:2～酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、析出した固体をろ取した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(12.3mg、23.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.76(4H, m), 1.87(1H, m), 2.17(1H, m), 2.27(6H, s), 2.74(1H, m), 3.21(1H, m), 3.41(1H, m), 3.65(1H, m), 3.72(1H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91(2H, m), 7.03(2H, m), 7.09(1H, brs), 7.50(2H, m), 7.69(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18(1H, m), 8.87(1H, m), 9.26(1H, s).

ESI-MS(m/z): 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0231] (実施例48) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリクアシド(40mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液にアニリン(0.015ml)、トリエチルアミン(0.023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(72.9mg)を室温にて加えて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液:酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=98:2)により精製した。目的物分画を減圧濃

縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(24.5mg、53%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.85(8H, m), 2.00–2.15(2H, m), 2.30(3H, s), 2.85–3.00(5H, m), 4.17(1H, m), 6.54(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.90–6.93(2H, m), 7.15(1H, m), 7.21(1H, brs), 7.33–7.38(2H, m), 7.50–7.55(2H, m), 7.69(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.22(1H, m), 8.91(1H, brs), 9.16(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 583 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0232] (実施例49) N-Benzyl-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリクアジド(40mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液にベンジルアミン(0.018ml)、トリエチルアミン(0.023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(72.9mg)を室温にて加えて32時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=97:3)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(27.1mg、57%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.85(8H, m), 2.00–2.15(2H, m), 2.29(3H, s), 2.80–3.00(5H, m), 4.18(1H, m), 4.49(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.22(1H, m), 6.52(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.85–

6. 95(2H, m), 7. 17(1H, brs), 7. 20–7. 40(5H, m), 7. 69(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 05(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 27(1H, m), 10. 72(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 575[M+H]⁺.

[0233] (実施例50) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(1-methylpiperidin-4-yl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリク アシド(40mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)溶液に4-アミノ-1-メチルピペリジン(18. 8mg)、トリエチルアミン(0. 023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(72. 9mg)を室温にて加えて8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(20. 0mg、42%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1. 40–2. 20(16H, m), 2. 29(6H, s), 2. 70–3. 00(7H, m), 3. 83(1H, m), 4. 17(1H, m), 5. 85(1H, m), 6. 52(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 6. 85–6. 95(2H, m), 7. 20(1H, brs), 7. 69(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 05(1H, d, J=5. 6Hz), 8. 27(1H, m), 10. 68(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 582[M+H]⁺.

[0234] (実施例51) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-pyridin-3-ylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレ

イド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリク
アシド(40mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)溶液に3-アミノピリジン(
15. 5mg)、トリエチルアミン(0. 023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(
ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(72. 9mg)を室温にて加え
て30時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、
溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画
を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を
析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物
(14. 7mg、32%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1. 50–1. 85(8H, m), 2. 00–2. 15(2H, m), 2. 30(3H, s), 2. 85–3. 00(5H, m), 4. 17(1H, m), 6. 56(1H, dd, $J=2. 4, 5. 6\text{Hz}$), 6. 90–6. 95(2H, m), 7. 10–7. 30(2H, m), 7. 69(1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 8. 08(1H, d, $J=5. 6\text{Hz}$), 8. 13(1H, m), 8. 18(1H, m), 8. 30(1H, brs), 8. 38(1H, dd, $J=1. 6, 4. 8\text{Hz}$), 8. 66(1H, d, $J=2. 4\text{Hz}$), 9. 87(1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 560 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0235] (実施例52) N-Cyclopentyl-N'-(2-fluoro-4-([2-([methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリク
アシド(40mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)溶液にシクロペンチルア
ミン(0. 0163ml)、トリエチルアミン(0. 023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキ
シトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(72. 9mg)を室温
にて加えて25時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=97:3) により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (23.2mg, 51%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.25–1.90 (15H, m), 2.00–2.20 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.85–3.00 (5H, m), 4.18 (1H, m), 5.82 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.85–6.92 (2H, m), 7.16 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, m), 10.74 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0236] (実施例53) N-(2,2-Dimethylpropyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-(3-methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

1-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバモイルシクロプロパンカルボキシリクアシド (40mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0ml) 溶液にネオペンチルアミン (0.0194ml)、トリエチルアミン (0.023ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (72.9mg) を室温にて加えて22時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=97:3) により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:3を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧留去した。固体残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (23.2mg, 51%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (9H, s), 1.50–1.90 (8H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.85–3.00 (5H, m), 3.13 (2H

, d, J=6.0 Hz), 4.18 (1H, m), 6.07 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.85–6.95 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.69 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.28 (1H, m), 10.60 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 577 [M+Na]⁺.

[0237] (実施例54) N-(2-Fluoro-4-{{2-([4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino}pyridin-4-yl}oxy)phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(100mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(114mg)を室温にて加えて、5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固体を析出させた。固体をろ取した。固体を通気乾燥することにより、表記化合物(28.3mg, 30%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.40–2.00 (9H, m), 2.29 (3H, s), 2.35–2.70 (8H, m), 2.89 (2H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.90–6.95 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.33–7.40 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.22 (1H, m), 8.94 (1H, brs), 9.09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 638 [M+Na]⁺.

[0238] (実施例55) N-[4-{{2-[{{4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino}pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(100mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)ピペリジン 三塩酸塩(181mg)、トリエチルアミン(0.259ml)を室温にて加えて、5日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固体を析出させた。固体をろ取した。固体を通気乾燥することにより、表記化合物(24.0mg、25%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.80(8H, m), 2.12(6H, s), 2.27(1H, m), 2.74–2.90(3H, m), 3.05(2H, m), 3.44–3.54(2H, m), 3.80–3.94(2H, m), 6.53(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.86–6.96(2H, m), 7.14(1H, m), 7.22(1H, brs), 7.32–7.40(2H, m), 7.50–7.55(2H, m), 7.62(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.21(1H, m), 8.99(1H, brs), 9.03(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0239] (実施例56) N-(2,4-Difluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(4-{[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(116mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.150ml)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH

、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2）により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル：ヘプタン＝1：1を加えて固体を析出させた。固体をろ取した。固体を通気乾燥することにより、表記化合物（14.0 mg、14%）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.85 (8H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.85–3.00 (5H, m), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.80–7.30 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.24 (1H, m), 9.02 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z): 595 $[\text{M-H}]^-$.

[0240] (実施例57) N-(2-Fluoro-4-([2-([methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(2-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(2-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(90.6mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.120ml)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝98：2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル：ヘプタン＝1：1を加えて固体を析出させた。固体をろ取した。固体を通気乾燥することにより、表記化合物(30.2 mg、38%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.85 (8H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.85–3.00 (5H, m), 4.17 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.80–7.30 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20–8.30 (2H, m), 8.97 (1H, brs), 9.35 (1

H, brs).

ESI-MS (neg.) (m/z) : 577 [M-H]⁻.

[0241] (実施例58) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に(3S)-(-)-3-ジメチルアミノピロリジン(44mg)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJ I Silysia NH、酢酸エチル:メタノール=98:2)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、固体を析出させた。溶媒を減圧留去した後、残渣を減圧乾燥することにより、白色粉末として表記化合物(36.1mg, 85%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.64-1.76(4H, m), 1.87(1H, m), 2.17(1H, m), 2.27(6H, s), 2.75(1H, m), 3.22(1H, m), 3.41(1H, m), 3.66(1H, m), 3.73(1H, m), 6.55(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.03(1H, brs), 7.14(1H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.70(1H, d, J=2.4Hz), 8.05(1H, d, J=5.6Hz), 8.23(1H, m), 8.98(1H, brs), 9.04(1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 569 [M+Na]⁺.

[0242] (実施例59) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に(3R)-(+)-3-

ージメチルアミノピロリジン(44mg)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、酢酸エチル:メタノール=98:2)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、固体を析出させた。溶媒を減圧留去した後、残渣を減圧乾燥することにより、白色粉末として表記化合物(33.2mg、79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.76(4H, m), 1.87(1H, m), 2.17(1H, m), 2.27(6H, s), 2.75(1H, m), 3.22(1H, m), 3.41(1H, m), 3.66(1H, m), 3.73(1H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.88–6.96(2H, m), 7.03(1H, brs), 7.14(1H, m), 7.32–7.40(2H, m), 7.50–7.56(2H, m), 7.70(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.23(1H, m), 8.98(1H, brs), 9.04(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 569 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0243] (実施例60) N-(4-{[2-({[1-Ethylpiperidin-4-yl](methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxamide

フェニル N-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-フェノキシカルボニルカルバメート(50.0mg)にN-(1-エチルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミン(66mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液を加え、室温で9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=98:2)で精製した。目的物画分を濃縮した。残渣にジエチルエーテル:ヘキサン=1:2を加え、固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、白色粉末として表記化合物(25.8mg、58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.08(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60–1

. 85 (8H, m), 2. 03 (2H, m), 2. 41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2. 89 (3H, s), 3. 02 (2H, m), 4. 17 (1H, m), 6. 54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6. 86–6. 94 (2H, m), 7. 15 (1H, m), 7. 17 (1H, brs), 7. 30–7. 38 (2H, m), 7. 50–7. 56 (2H, m), 7. 70 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8. 06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8. 22 (1H, m), 8. 92 (1H, brs), 9. 13 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 575 [$M+H$] $^{+}$.

[0244] (製造例62) 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下に4-アミノ-2-フルオロフェノール(9.63g)をジメチルスルホキシド(100ml)に溶解させた。室温にてtert-ブトキシカリウム(9.07g)を加えて15分間攪拌した。これに4-クロロピリジン-2-カルボキシアミド(7.9g)を加えた後、窒素気流下、80℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、次いで水(100ml)を加えて5時間攪拌した。析出した固体を吸引下にろ取り、水(50ml、4回)で洗浄した。得られた固体を60℃で2日間温風乾燥することにより、表記化合物(10.39g、83%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5. 51 (2H, m), 6. 44 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6. 53 (1H, dd, $J=2.4, 13.2$ Hz), 7. 03 (1H, m), 7. 14 (1H, dd, $J=2.8, 5.6$ Hz), 7. 34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7. 71 (1H, brs), 8. 11 (1H, brs), 8. 49 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

[0245] (製造例63) 4-(2-フルオロ-4-[[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ]フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシル酸(5.58g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に氷水浴冷却下トリエチルアミン(4.18ml)を滴下した後、15分間攪拌した。次いで反応液に塩化チオニル(2.0ml)を入れた後、同温で60分間攪拌した。窒素雰囲気、氷水浴冷却下で、反応液に4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(4.945g)とトリエチルアミン(4.18ml)のテトラヒドロフラン懸濁液(50ml)を加え、2時間攪拌した。反応液を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)

と1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加えて分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液(100ml、3回)、1N塩酸(100ml、2回)、飽和食塩水(100ml)で順次分配し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣(8.3g)に酢酸エチル(20ml)とヘプタン(5ml)を加えて固体を析出させた。酢酸エチル(20ml)を加えて希釈した後、固体を吸引ろ取し、酢酸エチル-ヘプタン(16ml-2ml)で洗浄した。ろ紙上で吸引下に通気乾燥して表記化合物(3.73g, 41%)を淡褐色粉末として得た。ろ液を減圧濃縮し、残渣(3.6g)に再度酢酸エチル(20ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を析出させた。固体を吸引ろ取し、ろ紙上で吸引下に通気乾燥して表記化合物(216mg, 2.4%)を淡褐色粉末として得た。さらにろ液を減圧濃縮し、残渣(3.06g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、固体残渣を減圧乾燥して表記化合物(885mg, 9.8%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60-1.90(4H, m), 5.78(1H, m), 6.95-7.30(5H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.64(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 7.88(1H, m), 8.33(1H, brs), 8.44(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.87(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 475 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0246] (製造例64) N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド

窒素雰囲気下、4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(4.81g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、水(0.5ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(5.17g)、ピリジン(2.57ml)を室温にて順次加えて一晩攪拌した。水(0.5ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(5.17g)、ピリジン(2.57ml)を室温にて順次追加し、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(200ml)と水(100ml)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減

圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(2.878g、64%)を淡褐色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 4.84(2H, brs), 5.94(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.31(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(6H, m), 7.69(1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20(1H, brs), 9.92(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 425 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0247] (製造例65) N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(1.02g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に、トリエチルアミン(1.28ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2.03g)を加え、室温で5分間攪拌した。ここに4-アミノ-3-フルオロフェノール 塩酸塩(500mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層に5N塩酸を加えて酸性とし、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:3~1:2)で精製した。目的物分画を減圧濃縮し、淡赤色固体として表記化合物(395mg、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.80(4H, m), 4.99(1H, brs), 6.60–6.70(2H, m), 6.90–7.10(2H, m), 7.45–7.55(2H, m), 7.98(1H, m), 8.23(1H, brs), 9.58(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 355 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0248] (製造例66) 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下、4-アミノ-3-フルオロフェノール(5.7g)をジメチルスルホキシド(57ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(5.6g)を加え、15分間攪拌した。反応液に4-クロロピコリルアミド(5.0g)を加えた後、窒素気流攪拌下に外温80℃

の油浴を用いて50分間攪拌した。反応液を室温まで放冷した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(85.5ml)を加えて攪拌した。析出した固体をろ取した後、水で洗浄した。ろ物を通気乾燥した後、100℃で温風乾燥することにより、表記化合物(5.88g、74.3%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.18–5.30 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.81–6.90 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 6.99–7.14 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.69 (1H, brs), 8.10 (1H, brs), 8.48 (1H, m).

[0249] (製造例67) 4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下、N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(665mg)をN-メチルピロリドン(10ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(247mg)を加えて1.5時間攪拌した。4-クロロピコリルアミド(313mg)を加えた後、窒素気流下に110℃で一晩、120℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~1:3~1:4)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(3ml)-ヘプタン(6ml)を加えてソニケーション下に結晶を析出させた。溶媒留去して、結晶を減圧乾燥することにより、表記化合物(261mg、29%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.80 (4H, m), 5.54 (1H, brs), 6.90–7.30 (7H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, brs), 8.28 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.94 (1H, brs), 9.14 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 475 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0250] 4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミドの別途合成法

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキ

シリック アシド(1.45g)のテトラヒドロフラン(14.5ml)溶液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン(1.13ml)を滴下した後、15分間攪拌した。次いで反応液に塩化チオニル(0.473ml)を入れた後、同温で1.5時間攪拌した。窒素雰囲気下、同温で反応液に4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(1.0g)のテトラヒドロフラン(10.5ml)溶液、トリエチルアミン(1.13ml)を順次加え攪拌した。反応液を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)と2N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えて分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液(10ml、2回)、1N塩酸(10ml、3回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で順次分配し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム(Fuji Silysia NH)を通じてろ過した(溶出液;酢酸エチル)。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣(1.28g)に酢酸エチル(4ml)とヘプタン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表記化合物(991.1mg、54.1%)を淡桃色固体として得た。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル:ヘプタン=3:1)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物(24.3mg、1.33%)を白色固体として得た。

- [0251] (製造例68) N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド
 窒素雰囲気下、4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(101mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させ、水(0.01ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(109mg)、ピリジン(0.0541ml)を室温にて順次加えて一晩攪拌した。水(0.01ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(109mg)、ピリジン(0.0541ml)を室温にて順次追加し、さらに24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(62.2mg、

66%)を白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.90 (4H, m), 4.90 (2H, brs), 5.98 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.85–7.55 (6H, m), 7.90 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20 (1H, m), 8.84 (1H, brs), 9.26 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 447 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0252] (製造例69) N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド 一塩酸塩

窒素雰囲気下、4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド(1.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、水(0.199ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.96g)、ピリジン(1.07ml)を室温にて順次加えて33時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えて分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml、2回)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル(10ml)に溶解させた後、ソニケーション下で5N塩酸(0.486ml、1.1当量)を加えた。析出した固体をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、1時間通気乾燥した。固体を80℃で一晩温風乾燥することにより表記化合物(559.3mg、54.9%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.45–1.80 (4H, m), 6.14 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 6.8\text{Hz}$), 7.10–7.23 (3H, m), 7.42 (1H, dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$), 7.55–7.64 (2H, m), 7.77 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.99–8.10 (1H, m), 9.88 (1H, brs), 10.79 (1H, brs).

[0253] (製造例70) モルホリン-4-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(100mg)を窒素雰囲気下、テトラ

ヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で分配した。分取した有機層を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加えた後、モルホリン(0.189ml)を加え、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)、水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物(128.8mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.52(4H, m), 3.74(4H, m), 6.68(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 7.17–7.26(2H, m), 7.67(1H, m), 7.79(1H, brs), 8.15(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20–8.40(2H, m).

[0254] (製造例71) モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(128mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解させた後、窒素気流攪拌下、室温で20%水酸化パラジウム炭素(26.3mg)を加え、水素雰囲気下で7時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物(121mg)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS (m/z): 337 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0255] (製造例72) ピロリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(100mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。

。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で分配した。分取した有機層を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加えた後、ピロリジン(0.181ml)を加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)、水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物(116.8mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.98(4H, m), 3.48(4H, m), 6.67(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 7.18–7.34(2H, m), 7.46(1H, m), 7.88(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.25–8.35(2H, m).

[0256] (製造例73) ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピロリジン-2-イル]アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピロリジン-2-イル]アミド(116.8mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解させた後、窒素気流攪拌下、室温で20%水酸化パラジウム炭素(25.0mg)を加え、水素雰囲気下で7時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物(112mg)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS(m/z): 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0257] (製造例74) アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピロリジン-2-イル]アミド

4-(4-ニトロフェノキシ)ピロリジン-2-イルアミン(100mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加えた。反応液を室温に戻し、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)で分配した。分取した有機層を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加えた後、アゼチジン 一塩酸塩(203mg)とトリエチルアミン(0.483ml)を加え、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(30ml)、水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより粗精製物の表題化合物(118.7mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.33(2H, m), 4.11(4H, m), 6.66(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 7.15–7.25(3H, m), 7.83(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.25–8.34(2H, m).

[0258] (製造例75) アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(118.7mg)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解させた後、窒素気流攪拌下、室温で20%水酸化パラジウム炭素(26.6mg)を加え、水素雰囲気下で7時間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物(110mg)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS(m/z): 307 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0259] (製造例76) ベンジル 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル 1-ピペラジincarボキシレート(5.00g)とtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(4.52g)をメタノール(100ml)に溶解させ、ここに酢酸(2.34ml)、10%パラジウム炭素(1.55g)を加え、水素雰囲気下室温で4日間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣にアセトン(50ml)、水(50ml)を加えて溶解させた後、炭酸水素ナトリウム(6.67g)を加えて氷浴冷却下に攪拌した。ここにベンジル クロロホルメート(3.89ml)を加え、氷浴上で3.5時間攪拌した。反応液

を一部濃縮したのち、ここに酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝1：1（200ml）と水（100 ml）を加え、室温で10分間攪拌した。有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝50：1）で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物（2.71g、29.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.52 (4H, m), 2.69 (2H, m), 3.51 (4H, m), 4.13 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 426 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0260] （製造例77） ベンジル 4-（ピペリジン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル 4-（1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（2.31g）に氷冷下トリフルオロ酢酸（10ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中にあげ、ここに5N水酸化ナトリウム水溶液（26ml）を加えた。これを酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝1：1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体（1.93g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.57–1.66 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.00–3.62 (14H, m), 5.14 (2H, m), 7.27–7.40 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0261] （製造例78） 1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-オン

1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-オール 塩酸塩（5.52g）とトリエチルアミン（27.9ml）混合物に、室温でピリジン サルファー トリオキシド コンプレックス（19.7g）のジメチルスルホキシド（80ml）溶液を滴下した。反応液を50℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。これを氷水にあげた。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に活性炭（5g）を加え、室温で3日間攪拌した。活性炭をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール（200ml）に溶解させ、ここに活性炭（10g）を加え、室温で3日間攪拌した。活性炭をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として目的物(3.21g)を得た。ここにヘキサンを加えて結晶を析出させた後、結晶をろ取した。通気乾燥することにより無色結晶として表記化合物(1.11g、23.4%)を得た。ろ液を濃縮して得られた残渣にヘキサンを加え、室温で放置した。結晶析出後、上清をピペットで除いた。これを減圧乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(940mg、19.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 4.01(4H, s), 4.60(1H, s), 7.22(2H, m), 7.30(4H, m), 7.48(4H, m).

[0262] (製造例79) 3-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンゾヒドリルアゼチジン

1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-オン(750mg)のジクロロメタン(12ml)溶液にアゼチジン 塩酸塩(326mg)を加え、室温で攪拌した。ここに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.01g)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム(発泡がおさまるまで)、水(50ml)、酢酸エチル(100ml)を加えた。有機層を分取した。これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製し、淡黄色固体として表記化合物(643mg、73.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 2.06(2H, m), 2.91(2H, m), 3.16-3.24(7H, m), 4.35(1H, s), 7.15(2H, m), 7.25(4H, m), 7.40(4H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

ESI-MS(m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0263] (製造例80) 3-(アゼチジン-1-イル)アゼチジン 二塩酸塩

3-(アゼチジン-1-イル)-1-ベンゾヒドリルアゼチジン(643mg)の酢酸エチル溶液に4N塩酸-酢酸エチル(1.16ml)を加えて濃縮した。得られた残渣をメタノール(65ml)に溶解させ、ここに20%水酸化パラジウム(811mg)を加えた。これを水素加圧下(0.3~0.4MPa)、室温で4時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣にヘプタンを加えて固体を懸濁させた。上清をピペットで除いた残渣を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体(471.2mg)を得た。

ESI-MS (m/z): 113 [$M+H$]⁺.

[0264] (製造例81) 1-ベンゾヒドリル-3-(メタンスルホニルオキシ)アゼチジン

窒素雰囲気下、1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-オール(15.0g)のピリジン(100 ml)懸濁液を-20℃に冷却し、ここにメタンスルホニル クロリド(6.33ml)を滴下した。窒素雰囲気下、反応液を-20℃で1時間、その後水浴上で2.5日間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣にエタノール(10ml)、ヘキサン(50ml)を加えて、析出した結晶を懸濁させた。結晶をろ取り、ヘキサンで洗浄した。これを室温で通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(5.943g, 44.8%)を得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1~ヘプタン:酢酸エチル:メタノール=50:50:1~40:60:1~酢酸エチル:メタノール=100:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物(1.58g, 11.9%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 2.99(3H, s), 3.18-3.21(2H, m), 3.62-3.66(2H, m), 4.40(1H, s), 5.11(1H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.26-7.31(4H, m), 7.39(4H, d, J=7.2Hz).

[0265] (製造例82) 1-ベンゾヒドリル-3-シアノアゼチジン

1-ベンゾヒドリル-3-(メタンスルホニルオキシ)アゼチジン(7.52g)のN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)溶液に、水(7.2ml), シアン化ナトリウム(3.48g)を加え、65℃で9時間攪拌した。反応液に水、炭酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、これを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、得られた結晶にジエチルエーテル(10ml)を加えて懸濁させた。結晶をろ取りしてジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(5.43g, 92.3%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.20-3.31(3H, m), 3.47(2H, m), 4.36(1H, s), 7.19-7.23(2H, m), 7.26-7.30(4H, m), 7.39(4H, m).

[0266] (製造例83) 1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド

1-ベンゾヒドリル-3-シアノアゼチジン(5.43g)のメキシエタノール(54ml)溶液に、水酸化カリウム(6.48g)、水(3.25ml)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を氷中にあけた。これを1N塩酸でpH5に調整したのち、ここに食塩を加えた。これを酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後の有機層を減圧濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物の粗体を得た。ここにジエチルエーテル(15ml)を加え、結晶を懸濁させた。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物(4.20g、71.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.00–3.90(5H, m), 4.95(1H, s), 7.25–7.28(2H, m), 7.33(4H, m), 7.53(4H, m).

[0267] (製造例84) メチル 1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-カルボキシレート

1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリック アシド(4.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(45ml)溶液に炭酸カリウム(6.53g)、ヨードメタン(0.976ml)を加え、室温で20.5時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=5:1~3:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、黄色結晶として表記化合物(3.57g、80.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.26(2H, m), 3.31(1H, m), 3.44(2H, m), 3.69(3H, s), 4.38(1H, s), 7.16–7.20(2H, m), 7.25–7.28(4H, m), 7.39–7.41(4H, m).

ESI-MS(m/z): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0268] (製造例85) メチル アゼチジン-3-カルボキシレート 塩酸塩

メチル 1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-カルボキシレート(3.57g)のメタノール(360ml)溶液に、4N塩酸-酢酸エチル(12.7ml)、20%水酸化パラジウム(3.57g)を加え、水素加圧下(0.4MPa)室温で11時間攪拌した。触媒をろ別し、これをメタノール、水で洗浄した。ろ液を濃縮し、淡黄色油状物として目的物の粗体を得た。反応が定量的に進行し、1.93gを得たものとして次反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 116 $[M+H]^+$.

[0269] (製造例86) メチル 1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-カルボキシレート

メチル アゼチジン-3-カルボキシレート 塩酸塩の粗体(純品として1.93g相当と換算)を水(26ml)に溶解させ、氷浴冷却撹拌下に炭酸水素ナトリウム(3.2g)、次いで、ジ-*t*-ブチル ジカルボネート(2.91g)のテトラヒドロフラン(13ml)溶液を加え、同温で0.5時間撹拌した。反応液を室温で19.5時間撹拌した。反応液中のテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(70ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮したものと水層をあわせ、ここにテトラヒドロフラン(50ml)を加えた。これを氷浴冷却下に撹拌し、ここに炭酸水素ナトリウム(3.2g)、次いで、ジ-*t*-ブチル ジカルボネート(2.91g)を再度加えた。同温で0.5時間撹拌後、室温で2.5日間撹拌した。反応液を分配し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(370mg、13.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 3.35 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.10 (4H, d, $J=7.6\text{Hz}$).

[0270] (製造例87) tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

ナスフラスコに水素化リチウムアルミニウム(128mg)を入れ、テトラヒドロフラン(30ml)に懸濁させた。これを氷浴で冷却し、ここにメチル 1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-カルボキシレート(970mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を徐々に加え、窒素雰囲気下、同温で1時間撹拌した。氷浴冷却下、反応液に水(0.13ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.13ml)、水(0.39ml)を加え、同温で1時間撹拌した。反応液中の不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、無色油状物として表記化合物(805mg、95.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 2.71 (1H, m), 3.6

9(2H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 3.79(2H, d, J=6.8Hz), 4.00(2H, m).

[0271] (製造例88) 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン トリフルオロ酢酸塩

氷冷下、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(125mg)にトリフルオロ酢酸(0.413ml)を加え、同温で30分間攪拌した。その後、反応液を室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、黄色油状物として表記化合物の粗体(209.8mg)を得た。

ESI-MS (m/z): 88[M+H]⁺.

[0272] (製造例89) tert-ブチル 3-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(806mg)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液にトリエチルアミン(1.80ml)を加えた。窒素雰囲気下これを氷冷し、メタンスルホンクロリド(0.499ml)を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)、水(70ml)を加えて分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(1.05g、92.0%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.44(9H, s), 2.93(1H, m), 3.05(3H, s), 3.72(2H, dd, J=5.0, 9.0Hz), 4.06(2H, m), 4.35(2H, d, J=6.8Hz).

ESI-MS (m/z): 288[M+Na]⁺.

[0273] (製造例90) tert-ブチル 3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(1.05g)のメタノール(20ml)溶液に2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え、封管中70°Cで40時間加熱した。反応液を室温まで冷却した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、黄色油状物とし

て表記化合物(678mg、79.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.43(9H, s), 2.22(6H, s), 2.50(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.69(1H, m), 3.59(2H, dd, $J=5.2, 8.4\text{Hz}$), 4.16(2H, m).

ESI-MS(m/z): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$.

[0274] (製造例91) 3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩

氷冷下、tert-ブチル 3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(678mg)にトリフルオロ酢酸(1.95ml)を加え、同温で30分間撹拌した。その後、反応液を室温で1.5時間撹拌した。反応液を濃縮、ついでトルエンを加えて共沸し、黄色油状物として表記化合物の粗体(1.79g)を得た。

ESI-MS(m/z): 115 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0275] (製造例92) tert-ブチル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート

水素化ナトリウム(2.89g)のテトラヒドロフラン(50ml)懸濁液を氷浴冷却下に撹拌した。ここに、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(5.00g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液をゆっくりと加え、同温で30分間撹拌した。その後、反応液を室温で30分間撹拌した。再度反応液を15分間氷浴冷却下に撹拌した。反応液にヨードメタン(3.09ml)を滴下し、そのまま2時間撹拌した。反応液に少しずつ水を加えた。発泡がおさまったところで、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:1~2:1~1:1~酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、無色油状物として表記化合物(1.80g、33.3%)を得た。また、原料画分を濃縮して回収した(2.10g、42.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.44(9H, s), 3.28(3H, s), 3.82(2H, m), 4.06(2H, m), 4.14(1H, m).

[0276] (製造例93) 3-メトキシアゼチジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート(125mg)をジクロロメタン(0.618ml)に溶解させ、ここにトリフルオロ酢酸(0.618ml)を加え、室温で3.

5時間攪拌した。反応液を濃縮し、黄色油状物として目的物の粗体(232mg)を得た。

ESI-MS (m/z): 88 $[M+H]^+$.

[0277] (製造例94) 1-(ベンジルオキシ)-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン

2,4,5-トリフルオロニトロベンゼン(9.48g)とベンジルアルコール(5.54ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)溶液に、炭酸カリウム(11.1g)を加え、室温にて60時間攪拌した。反応液に、0℃で水(120ml)を加え、4℃で24時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、水で洗浄した。この結晶を減圧下乾燥させ、表記化合物を(11.5g, 81%)淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 7.40–7.50 (5H, m), 7.64 (1H, dd, $J=7.2, 13.2\text{Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=7.2, 10.8\text{Hz}$).

[0278] (製造例95) 4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノール

1-(ベンジルオキシ)-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(9.21g)のメタノール(300ml)溶液に10%パラジウム炭素(921mg)を加え、水素雰囲気下で、室温にて24時間20分攪拌した。フラスコ内を窒素雰囲気下として反応を停止した後、セライトを用いて触媒をろ過した。ろ液を減圧下に留去して、表記化合物(4.96g, 99%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.67 (1H, s), 6.53–6.64 (1H, m), 9.03 (1H, s).

[0279] (製造例96) 4-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下、4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノール(4.95g)をジメチルスルホキシド(50ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(4.05g)を加え25分間攪拌した。この溶液に4-クロロピリジン-2-カルボキシアミド(2.70g)を加え、80℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(74.25ml)を加え、10時間攪拌した。析出した固体をろ取り、得られた固体を水で洗浄した。この固体を100℃で24時間温風乾燥することにより、表記化合物(3.38g、

74%)を紫色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.57 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.75–6.80 (1H, m), 7.17–7.20 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J=7.2, 10.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).
ESI-MS (m/z): 288 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0280] (製造例97) N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,5-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-カルボキシアミド

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシル酸 (1.35g) をテトラヒドロフラン (25.0ml) に溶解させた後、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (1.06ml) を滴下し15分間攪拌した。次いで、同温で塩化チオニル (0.439ml) を加え、1.5時間攪拌した。この反応液に、同温で4-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド (1.0g) とテトラヒドロフラン (12ml)、トリエチルアミン (1.06ml) の混合物を滴下し、0°Cにて24時間45分攪拌した。反応液を酢酸エチル (70ml) と2N水酸化ナトリウム水溶液 (15ml) に分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液 (15ml) で2回、1N塩酸水溶液 (15ml) で3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル) で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (372.8mg、21%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.28–1.33 (4H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 7.22–7.28 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59–7.67 (3H, m), 7.75 (1H, m), 8.10–8.17 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.80 (1H, m), 11.02 (1H, m).

[0281] (製造例98) N-(4-{[2-(アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド

N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,5-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド (372.8mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解させた。ここに水(0.0713ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(679mg)、ピリジン(0.384ml)を室温にて順次加えて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(9ml)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(301.0mg、86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.54-1.68(4H, m), 5.83(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.99(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.17(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.16-7.20(2H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.57-7.62(2H, m), 7.81(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.02-8.10(1H, m), 9.77(1H, m), 10.99(1H, m).

ESI-MS (m/z): 443 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0282] (製造例99) 3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン

窒素雰囲気下、室温にて1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボキシリク アシド (1.52g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させた。トリエチルアミン(3.17ml)、BOP試薬(5.03g)、アゼチジン 塩酸塩(1.06g)を順次加えて24時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加えて攪拌した。次いで酢酸エチル(100ml)を加えて抽出した。分配した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣(1.83g)に酢酸エチル(2ml)とtert-ブチルメチルエーテル(10ml)を加えて結晶を沈降させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(1.14g、65%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.15-2.30(2H, m), 3.20-3

. 50 (5H, m), 3. 90–4. 10 (4H, m), 4. 45 (1H, s), 7. 15–7. 45 (10H, m)

ESI-MS (m/z): 307 $[M+H]^+$.

[0283] (製造例100) 3-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン

窒素雰囲気下、室温で水素化アルミニウムリチウム (300mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させた後、3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン (1. 14g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を滴下した。滴下後、反応液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却した後、水 (0. 3ml)、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 3ml)、水 (0. 9ml) を加え、一晩攪拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチル (100ml) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより表記化合物 (1. 115g、定量的) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2. 07 (2H, m), 2. 40–2. 60 (3H, m), 2. 74 (2H, m), 3. 11–3. 15 (4H, m), 3. 32 (2H, m), 4. 29 (1H, s), 7. 14–7. 40 (10H, m).

ESI-MS (m/z): 293 $[M+H]^+$.

[0284] (製造例101) 3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン 二塩酸塩

3-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-ベンズヒドリルアゼチジン (1. 115g) をメタノール (25ml) に溶解させた。窒素雰囲気下に 10% パラジウム-炭素 (1. 1g) を加え、水素加圧下 (0. 4MPa) で 12 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液に 4N 塩酸-酢酸エチル (4ml) を加えた後、減圧濃縮した。残渣にヘプタン (25ml) を加えた後、上清を除去した。この操作をもう一度繰り返した。得られた残渣を 2 日間減圧乾燥することにより、表記化合物 (680mg、90%) を淡褐色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 127 $[M+H]^+$.

[0285] (製造例102) 1-ベンズヒドリル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン

1-ベンズヒドリル-3-アゼチジンカルボキシリック アシド (3. 12g) をテトラヒドロフラン (60ml) に懸濁させ、窒素雰囲気下に氷-エタノール浴で冷却した。トリエチルアミン (1. 96ml) を滴下した後、20 分かけてクロロ炭酸エチル (1. 34ml) のテトラヒド

ロフラン(5ml)溶液を滴下した。滴下後、同温で30分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ物をテトラヒドロフラン(30ml)で洗浄した。ろ液を氷水浴冷却した水素化ホウ素ナトリウム(1.33g)の水(15ml)溶液に15分間かけて滴下した。滴下後、反応液を室温で攪拌した。反応液に1N塩酸(35ml)を徐々に加えて過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)を加えた。これを酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(1.59g、54%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.57(1H, m), 3.03(2H, m), 3.24(2H, m), 3.80(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.33(1H, s), 7.15–7.45(10H, m).

ESI-MS (m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0286] (製造例103) 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン 塩酸塩

1-ベンゾヒドリル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン(1.59g)をメタノール(30ml)に溶解させ、窒素雰囲気下に水酸化パラジウム-炭素(1.0g)を加え、水素加圧下(0.4MPa)で攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液に4N塩酸-酢酸エチル(2ml)を加えた後、減圧濃縮した。残渣にヘプタン(15ml)を加えた後、上清を除去した。この操作をもう一度繰り返した。残渣を一晩減圧乾燥することにより、表記化合物の粗体(832mg)を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS (m/z): 88 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0287] (製造例104) ベンジル (2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバメート

1-(ベンジルオキシ)-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(5.3g)をメタノール(100ml)-テトラヒドロフラン(100ml)に溶解させた。20%水酸化パラジウム炭素(2.81g)を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣(3.06g)をアセトン(100ml)-水(50ml)に溶解させた。氷水浴冷却下に炭酸ナトリウム(2.02g)、クロロギ酸ベンジル(3.43ml)を順次加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和食塩水に分配した。分離した有機層を減

圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=2:1)により精製した。目的物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(4.90g、88%)を褐色固体として得た。

ESI-MS (neg.) (m/z): 278 [M-H]⁻.

[0288] (製造例105) ベンジル [4-(4-クロロピリミジン-6-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]カルバメート

ベンジル (2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバメート(4.90g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させた後、4,6-ジクロロピリミジン(2.61g)、炭酸カリウム(3.63g)を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液に水(90ml)を加えて結晶を沈降させた。結晶をろ取し、水(30ml、6回)で洗浄した。60℃にて2日間温風乾燥することにより、表記化合物(6.108g、89%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.25 (2H, s), 6.95 (1H, brs), 7.01 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=0.8Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 8.16 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=0.8Hz).

ESI-MS (neg.) (m/z): 390 [M-H]⁻.

[0289] (製造例106) ベンジル [4-(4-アミノピリミジン-6-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]カルバメート

ベンジル [4-(4-クロロピリミジン-6-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]カルバメート(3.92g)と2Mアンモニア-イソプロパノール(50ml)を封管中、120℃にて2日間加熱した。反応液を室温まで冷却した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと10%重硫酸カリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2)により精製した。目的物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(561mg、15%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.94 (2H, br), 5.23 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=0.8Hz), 6.91 (1H, brs), 6.99 (1H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=0.8Hz).

ESI-MS (m/z): 395 $[M+Na]^+$.

[0290] (製造例107) ベンジル [4-(4-アジドピリミジン-6-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]カルバメート

ベンジル [4-(4-クロロピリミジン-6-イルオキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]カルバメート(1.96g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させた。アジ化ナトリウム(650mg)を加えて60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=3:1)により精製した。目的物分画を減圧下に濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(685mg、34%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 5.24(2H, s), 6.40(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 6.93(1H, brs), 6.99(1H, dd, $J=7.2, 10.0\text{Hz}$), 7.30–7.50(5H, m), 8.13(1H, m), 8.51(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

[0291] (製造例108) 4-アミノ-6-(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン

[0292] 製造法-1

窒素気流下に4-アミノ-2,5-ジフルオロフェノール(2.15g)をジメチルスルホキシド(12.5ml)に溶解させた。室温にてtert-ブトキシカリウム(1.66g)を加えて5分間攪拌した。これに4-アミノ-6-クロロピリミジン(1.55g)を加えた後、窒素気流下、100℃で18.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液を酢酸エチル(100ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)に分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液(50ml、3回)、飽和食塩水(50ml)で洗浄した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(271mg、9.5%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 3.76(2H, br), 4.97(2H, br), 5.94(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J=8.0, 11.2\text{Hz}$), 6.87(1H, dd, $J=7.2, 11.2\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

ESI-MS (m/z): 239 $[M+H]^+$.

[0293] 製造法-2

ベンジル [4-(4-アミノピリミジン-6-イルオキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル]カルバメート(561mg)をメタノール(30ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素(321mg)を加えた後、水素雰囲気下で4時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(360mg、定量的)を淡黄色粉末として得た。

[0294] 製造法-3

ベンジル [4-(4-アジドピリミジン-6-イルオキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル]カルバメート(684mg)をメタノール(20ml)-テトラヒドロフラン(20ml)に溶解させた。10%パラジウム炭素(366mg)を加えた後、水素雰囲気下で5時間攪拌した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(373mg、91%)を淡黄色粉末として得た。

[0295] (製造例109) N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシリックアシド(378mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に室温にてトリエチルアミン(0.236ml)、HATU(644mg)を加えた後、30分間攪拌した。この反応液に4-アミノ-6-(4-アミノ-2, 5-ジフルオロフェノキシ)ピリミジン(270mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)を加えて6時間攪拌した。トリエチルアミン(0.079ml)、HATU(215mg)を追加して一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル(20ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えて分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml、2回)、飽和食塩水(10ml)で順次分配し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~1:4)により精製した。目的物分画を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥して表記化合物(199mg、40%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1. 60–1. 80(4H, m), 4. 99(2H, br), 6. 00(1H, s), 7. 00–7. 50(5H, m), 8. 24(1H, s), 8. 26(1H, m), 8. 59(1H, brs), 9. 54(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 466 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0296] (製造例110) 1-(ベンジルオキシ)-2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン

1, 2, 3-トリフルオロ-4-ニトロベンゼン(5. 0g)とベンジルアルコール(2. 92ml)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、炭酸カリウム(5. 85g)を加え、室温にて62時間45分攪拌した。反応液に、0℃で水(80ml)を加え、4℃で28時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。この結晶を減圧下乾燥させることにより、表記化合物と2-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼンの混合物(6. 54g)を薄黄色結晶として得た。

[0297] (製造例111) 4-アミノ-2,3-ジフルオロフェノール

1-(ベンジルオキシ)-2, 3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンと2-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼンの混合物(6. 54g)と10%パラジウム炭素(654mg)をメタノール(200ml)に溶解し、水素雰囲気下、室温にて26時間50分攪拌した。フラスコ内を窒素雰囲気下として反応を停止した後、セライトを用いてろ過し、セライトをメタノールで洗浄した。溶媒を減圧下留去し、表記化合物と6-アミノ-2, 3-ジフルオロフェノールの混合物(3. 52g)を黒色固体として得た。

ESI-MS(m/z): 144 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0298] (製造例112) 4-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミド

窒素気流下、4-アミノ-2, 3-ジフルオロフェノールと6-アミノ-2, 3-ジフルオロフェノールの混合物(3. 52g)をジメチルスルホキシド(30ml)に溶解させ、室温にてtert-ブトキシカリウム(1. 49g)を加えて30分攪拌した。この溶液に4-クロロピリジン-2-カルボキシアミド(947mg)を加え、外温80℃の油浴を用いて6時間過熱攪拌し、次いで100℃にて14時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(52. 8ml)を加え、9時間15分室温にて攪拌した。酢酸エチル(300ml)、水(300ml)を加えて分配した後、水層を酢酸エチル(200ml)で2

回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:3)で精製することにより、表記化合物と4-(6-アミノ-2,3-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミドの混合物(532mg)を薄褐色固体として得た。

ESI-MS (m/z): 264 $[M-H]^-$.

[0299] N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,3-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロフェニルアミノカルボニル)シクロプロパンカルボキシリック アシド(1.12g)をテトラヒドロフラン(11ml)に溶解させた後、氷水浴冷却下、N-メチルモルホリン(1.21ml)を滴下し15分間攪拌した。次いで、同温で塩化チオニル(0.803ml)を加え、35分攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をトルエンで共沸し、減圧下乾燥した。この残渣に4-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミドと4-(6-アミノ-2,3-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシアミドの混合物(532mg)とテトラヒドロフラン(12ml)を加え溶解させた後、窒素雰囲気下、室温にてN-メチルモルホリン(1.21ml)を滴下し、同温で28時間20分攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えた後、水(20ml)、酢酸エチル(100ml)を加え分配した。有機層を水(100ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧下濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(294.7mg)を薄茶色固体として得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.63-1.82(4H, m), 5.53-5.56(2H, m), 7.03-7.08(3H, m), 7.46-7.49(2H, m), 7.66(1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.80-7.88(1H, m), 8.03-8.08(1H, m), 8.46(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.48(1H, brs), 9.78-9.81(1H, m).

ESI-MS (m/z): 493 $[M+Na]^+$

- [0300] (製造例114) N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,3-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-カルボキシアミド
 N-(4-{[2-(アミノカルボニル)ピリジン-4-イル]オキシ}-2,3-ジフルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド (295mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、水 (0.0563ml)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (536mg)、ピリジン (0.303ml) を室温にて順次加えて25時間10分撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液 (9ml) を加えた後、酢酸エチル (30ml) と水 (10ml) を加え分配した。有機層を水 (30ml) で2回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:3) により精製し、目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物 (168.4 mg, 61%) を薄黄色固体として得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.67-1.80 (4H, m), 3.74 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 5.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.42 (1H, brs), 9.75 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 443 $[M+H]^+$.

- [0301] (実施例61) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド (1.5g) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解させた後、室温でトリエチルアミン (0.987ml)、クロロギ酸フェニル (0.978ml) を順次滴下し、30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (7.5ml) に溶解させた。トリエチルアミン (4.92ml)、アゼチジン

塩酸塩(1.33g)を室温にて加えて、7.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水(3回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(5ml)、ヘプタン(5ml)を加えて固体を沈降させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(1.29g、72%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 2.31(2H, m), 4.11(4H, m), 6.60(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91–7.52(7H, m), 7.74(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.24(1H, m), 8.96(1H, brs), 9.12(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 530 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0302] (実施例62) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy)phenyl]cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミックアシドフェニルエステル粗精製物(150mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)溶液にピロリジン(0.100ml)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(17.4mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 1.90–2.04(4H, m), 3.44–3.60(4H, m), 6.63(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.90–7.55(7H, m), 7.88(1H, m), 8.00(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.28(1H, m), 9.00–9.10(2H, m).

ESI-MS(m/z): 544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0303] (実施例63) N-[2-Fluoro-4-({2-[(morpholin-4-ylcarbonyl) amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗精製物(150mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)溶液にモルホリン(0.100ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(12.2mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 3.60–3.80(8H, m), 6.78(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.90–7.55(7H, m), 7.91(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.06(1H, m), 8.40(1H, m), 8.51(1H, brs), 9.70(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0304] (実施例64) N-{2-Fluoro-4-[(2-{[(1-methylpiperazin-4-yl) carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル粗精製物(200mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に1-メチルピペラジン(0.170ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢

酸エチル～酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(27.0mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 2.65(3H, brs), 2.80–3.00(4H, m), 3.80–4.00(4H, m), 6.65(1H, m), 6.90–7.55(7H, m), 7.68(1H, m), 8.00(1H, m), 8.29(1H, m), 8.79(1H, brs), 9.35(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 573 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0305] (実施例65) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-3-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミックアシドフェニルエステル(80mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液にトリエチルアミン(0.130ml)、アゼチジン塩酸塩(60mg)を室温にて加えて、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(41.7mg、69%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 2.30(2H, m), 4.10(4H, m), 6.63(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(7H, m), 7.67(1H, m), 7.70(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.60(1H, brs), 9.64(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 530 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0306] (実施例66) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[3-fluoro-4-({2-[(pyrrolid

in-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(80mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液にピロリジン(0.050ml)を室温にて加えて、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(45.9mg, 73%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.60-1.80(4H, m), 1.86-2.04(4H, m), 3.40-3.52(4H, m), 6.63(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.00-7.50(7H, m), 7.65-7.75(2H, m), 8.01(1H, d, J=5.6Hz), 8.68(1H, brs), 9.62(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 544[M+Na]⁺.

[0307] (実施例67) N-[3-Fluoro-4-({2-[(morpholin-4-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)-cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

[4-(2-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステル(80mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)溶液にモルホリン(0.055ml)を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析

出させた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物(52.3mg, 81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 3.44–3.54(4H, m), 3.66–3.76(4H, m), 6.58(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(7H, m), 7.58(1H, m), 7.69(1H, m), 8.03(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.51(1H, brs), 9.64(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0308] N-(4-Fluorophenyl)-N'-[4-({2-[(morpholin-4-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1,1-dicarboxamide

モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(121mg)と1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(92.0mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、室温でジイソプロピルエチルアミン(0.358ml)、HBTU(O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート; 213mg)を加えて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 7 ~ 酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣(131.9mg)にtert-ブチルメチルエーテル(4ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表記化合物(107.1mg, 55.1%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.44–2.04(4H, m), 3.53(4H, m), 3.72(4H, m), 6.63(1H, m), 7.00–7.15(5H, m), 7.40–7.53(2H, m), 7.53–7.62(3H, m), 7.99(1H, m), 8.94(1H, brs), 9.07(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 542 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0309] (実施例69) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

ピロリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(112mg)と1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(87.4mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、室温でジイソプロピルエチルアミン(0.341ml)、HBTU(203mg)を加えて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:7~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣(133.0mg)にtert-ブチルメチルエーテル(4ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(111.1mg、62.0%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.78–1.84(4H, m), 1.95(4H, m), 3.47(4H, m), 6.63(1H, m), 6.95–7.10(5H, m), 7.40–7.53(2H, m), 7.57(2H, m), 7.66(1H, brs), 7.98(1H, m), 8.98(1H, brs), 9.11(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 526 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0310] (実施例70) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

アゼチジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(108mg)と1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシリク アシド(93.1mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、室温でジイソプロピルエチルアミン(0.363ml)、HBTU(216mg)を加えて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液(20ml)を加えて分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:7~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣(106.2mg)にtert-ブチルメチルエーテル(4ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより粗精製物の表題化合物(87.5mg)を淡黄色粉末として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:7~酢酸エチル)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にtert-ブチルメチルエーテル(4ml)とヘプタン(2ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより白色粉末を得た。ろ取した粉末とろ液を合わせ、LC-MSにより精製を行った。TFA、アセトニトリル、水を含む溶液を減圧濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)を加えて攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル(100ml)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にtert-ブチルメチルエーテルとヘプタンを加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(16.3mg、8.79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.30–1.80(4H, m), 2.30(2H, m), 4.12(4H, m), 6.62(1H, m), 6.95–7.14(5H, m), 7.48(2H, m), 7.59(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.96(1H, m), 8.98(1H, brs), 9.07(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 512 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

[0311] (実施例71) N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-piperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy]phenyl}cyclopropane-1,1-dicarboxamide

[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミック アシド フェニル エステルの粗体(300mg)のN, N-ジメチルホルムア

ミド(4.5ml)溶液に、ベンジル 4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(684mg)、トリエチルアミン(0.629ml)を加え、室温で20.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、淡黄色油状物としてベンジル 4-{1-[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペリジン-4-イル}ピペラジン-1-カルボキシレートの粗体(501mg)を得た。これをエタノール(10ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解させた。ここに1,4-シクロヘキサジエン(0.633ml)、10%パラジウム炭素(144mg)を加え、65℃で1.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1~5:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣(56.3mg)を得た。この残渣をLC-MSで精製した。目的物画分を濃縮後、これを酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて析出した固体を懸濁させた。これをろ取、通気乾燥し、淡黄色粉末として表記化合物(12.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.48(2H, m), 1.66–1.75(4H, m), 1.85(2H, m), 2.47–3.16(12H, m), 4.13(2H, m), 6.56(1H, m), 6.91(2H, m), 7.04(2H, m), 7.40(1H, m), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.98(1H, s), 9.16(1H, s).

ESI-MS(m/z): 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0312] (実施例72) N-{2-Fluoro-4-[(2-{[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(250mg)をテトラヒドロフラン(6.0ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.247

ml)、クロロギ酸フェニル(0.163ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(6.0ml)に溶解させた。この溶液を3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(259mg)、トリエチルアミン(0.822ml)の混合物に加え、室温で14.25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=30:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末(198mg)を得た。これを2-プロパノール(2ml)に懸濁させた。不溶物をろ取り、2-プロパノールで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末(178mg)を得た。再度これを2-プロパノール(2ml)に懸濁させた。これをろ取り、2-プロパノールで洗浄後、通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(144.2mg、46.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.76(4H, m), 2.27(1H, m), 3.92(2H, dd, $J=4.2, 9.8\text{Hz}$), 4.28(2H, dd, $J=6.6, 9.8\text{Hz}$), 4.69(1H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.79(1H, s), 6.91(2H, m), 7.04(2H, m), 7.50(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19(1H, m), 8.82(1H, s), 9.26(1H, s).

ESI-MS(m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 546 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0313] (実施例73) N-[4-({2-[(1,3'-Biazetidin-1'-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

3-(アゼチジン-1-イル)アゼチジン 二塩酸塩(111mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)懸濁液にトリエチルアミン(0.167ml)を加え、室温で15分間攪拌した。ここに[4-(3-フルオロ-4-{[1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニル]アミノ}フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-(フェノキシカル

ボニル)カルバミック アシド フェニル エステルの粗体(100mg)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮し、残渣をLC-MSで精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた固体(31.5mg)にジエチルエーテル(2ml)を加えて懸濁させた。これをろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した。これを通気乾燥し、無色粉末として表記化合物(5.0mg)を得た

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.65–1.75(4H, m), 2.17(2H, m), 3.33(4H, m), 3.48(1H, m), 3.88(2H, m), 4.06(2H, m), 6.58(1H, m), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.11(1H, m), 7.51(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.05(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.22(1H, m), 8.84(1H, s), 9.22(1H, s).

ESI-MS (m/z): 585 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0314] (実施例75) N-(2-Fluoro-4-([2-([3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl)amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(75mg)をテトラヒドロフラン(1.8ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.074ml)、クロロギ酸フェニル(0.0488ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1.8ml)に溶解させた。この溶液を、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン トリフルオロ酢酸塩の粗体(209.8mg、0.671mmol相当)、トリエチルアミン(0.658ml)の混合物に加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=50:1~20:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣(36.9mg)にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(22.0mg、23.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.75(4H, m), 2.82(1H, m), 3.80(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.85(2H, dd, $J=5.6, 8.0\text{Hz}$), 4.11(2H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.89–7.00(2H, m), 7.03(2H, m), 7.12(1H, m), 7.47–7.52(2H, m), 7.65(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.17(1H, m), 8.91(1H, s), 9.27(1H, s).

ESI-MS(m/z): 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0315] (実施例76) N-(4-{[2-({[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(2.4ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.0987ml)、クロロギ酸フェニル(0.0651ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.4ml)に溶解させた。この溶液を、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩の粗体(592mg、0.944mmol相当)、トリエチルアミン(0.658ml)の混合物に加え、室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=30:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣(71.3mg)にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(52.4mg、40.3%)を得た。

得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.76 (4H, m), 2.18 (6H, s), 3.13 (1H, m), 3.90 (2H, m), 4.04 (2H, m), 6.56 (1H, m), 6.86 (1H, brs), 6.91 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.49–7.52 (2H, dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20 (1H, m), 8.81 (1H, s), 9.26 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 573 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0316] (実施例77) N-[4-({2-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(2.4ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.0987ml)、クロロギ酸フェニル(0.0651ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.4ml)に溶解させた。この溶液を、3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩の粗体(469mg、0.826mmol相当)、トリエチルアミン(0.658ml)の混合物に加え、室温で17.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=30:1~10:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣(77.9mg)にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(70.9mg、53.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.75 (4H, m), 2.22 (6H, s), 2.53 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 2.80 (1H, m), 3.71 (2H, m), 4.13 (2H, m)

, 6.56(1H, m), 6.79(1H, s), 6.91(2H, m), 7.03(2H, m), 7.50(2H, d, $J=4.8, 9.2$ Hz), 7.65(1H, m), 8.06(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20(1H, m), 8.82(1H, s), 9.25(1H, s).

ESI-MS (m/z): 565 [$M+H$]⁺.

[0317] (実施例78) N-{2-Fluoro-4-[(2-{[(3-methoxyazetidin-1-yl) carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(75 mg)をテトラヒドロフラン(1.8 ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.074 ml)、クロロギ酸フェニル(0.0488 ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1.8 ml)に溶解させた。この溶液を、3-メトキシアゼチジン トリフルオロ酢酸塩の粗体(209.8 mg、0.671 mmol相当)、トリエチルアミン(0.450 ml)の混合物に加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=50:1~20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(46.5 mg、48.9%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 1.64-1.76(4H, m), 3.31(3H, s), 3.94(2H, m), 4.20(3H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.91(3H, m), 7.03(2H, m), 7.50(2H, m), 7.64(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.05(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.19(1H, m), 8.90(1H, s), 9.25(1H, s).

ESI-MS (m/z): 560 [$M+Na$]⁺.

[0318] (実施例79) N-{3-Fluoro-4-[(2-{[(3-methoxyazetidin-1-yl) car

bonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(75 mg)をテトラヒドロフラン(1.8ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.074ml)、クロロギ酸フェニル(0.0488ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1.8ml)に溶解させた。この溶液を、3-メトキシアゼチジン トリフルオロ酢酸塩の粗体(0.671mmol相当)、トリエチルアミン(0.247ml)の混合物に加え、室温で11時間終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=50:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣(64.2mg)にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(54.6mg、57.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.63-1.73(4H, m), 3.30(3H, s), 3.92(2H, m), 4.20(3H, m), 6.59(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.86(1H, brs), 7.04(2H, m), 7.11(1H, m), 7.19(1H, m), 7.47(2H, dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.62(1H, s), 9.53(1H, s).

ESI-MS(m/z): 560 $[M+H]^+$.

[0319] (実施例80) N-{3-Fluoro-4-[(2-{[(3-hydroxvazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(25

0mg)をテトラヒドロフラン(6.0ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.247ml)、クロロギ酸フェニル(0.163ml)を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(6.0ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.822ml)、3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(259mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5~9:1)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(173.7mg、56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(4H, m), 3.96(2H, dd, $J=4.0, 9.2\text{Hz}$), 4.30(2H, dd, $J=6.8, 9.2\text{Hz}$), 4.67(1H, m), 6.66(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(7H, m), 7.66(1H, brs), 7.71(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61(1H, brs), 9.66(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 546 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0320] (実施例81) N-(3-Fluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(297mg)をテトラヒドロフラン(8.0ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.293ml)、クロロギ酸フェニル(0.193ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメ

チルホルムアミド(8.0ml)に溶解させた。この溶液を、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン トリフルオロ酢酸塩の粗体(2.58mmol相当)、トリエチルアミン(2.0ml)の混合物に加え、室温で11時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=50:1~20:1)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣(159.4mg)にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取り、ヘプタンで洗浄した。これを通気乾燥し、白色粉末として表記化合物(143.2mg、38.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.59–1.67(4H, m), 2.77(1H, m), 3.74(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.84(2H, dd, $J=5.2, 8.0\text{Hz}$), 4.05(2H, m), 6.70(1H, dd, $J=2.0, 5.6\text{Hz}$), 6.98–7.06(4H, m), 7.18(1H, m), 7.46–7.94(2H, m), 7.55(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.21(1H, s), 9.65(1H, s).

ESI-MS (m/z): 560 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

[0321] (実施例82) N-{2-Fluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.0658ml)とクロロギ酸フェニル(0.0652ml)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)を加えた後、4-ヒドロキシピペリジン(95.5mg)、トリエチルアミン(0.132ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:5 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 95:5) により精製した。目的物粗画分を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:5 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 95:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣に *tert*-ブチルメチルエーテル (2ml) とヘプタン (4ml) を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物 (113.6mg, 87.3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.35–1.82 (7H, m), 1.82–2.00 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.76–3.90 (2H, m), 3.94 (1H, m), 6.59 (1H, m), 6.93 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.40–7.60 (2H, m), 7.70 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, m), 9.01 (1H, brs), 9.09 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 574 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0322] (実施例83) N-(2-Fluoro-4-([2-([4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (1ml) に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン (0.0724ml) とクロロギ酸フェニル (0.0652ml) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) で分配した。分取した有機層を飽和食塩水 (30ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) を加えた後、4-ピペリジンメタノール (109mg)、トリエチルアミン (0.132ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて分配した。分取した有機層を飽和食塩水 (30ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (F

uji Silysia NH, 溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物粗画分を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にtert-ブチルメチルエーテル(2ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(98.1mg、73.5%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.77(8H, m), 1.82(2H, m), 2.90(2H, m), 3.52(2H, m), 4.19(2H, m), 6.59(1H, dd, $J=2.4$, 6.0Hz), 6.93(2H, m), 7.04(2H, m), 7.26(1H, m), 7.50(2H, m), 7.73(1H, brs), 8.02(1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.23(1H, m), 9.01(1H, brs), 9.09(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 588 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0323] (実施例84) N-{3-Fluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(150mg)をテトラヒドロフラン(4.0ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.148ml)、クロロギ酸フェニル(0.098ml)を順次滴下し、10分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0ml)に溶解させた。4-ヒドロキシピペリジン(146mg)を室温にて加えて、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2

を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(138.0mg、71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00(8H, m), 3.25(2H, m), 3.80–4.00(3H, m), 6.60(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(7H, m), 7.64(1H, brs), 7.71(1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 8.01(1H, brs), 8.53(1H, m), 9.65(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0324] (実施例85) N-(3-Fluoro-4-([2-([4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(150mg)をテトラヒドロフラン(4.0ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.148ml)、クロロギ酸フェニル(0.098ml)を順次滴下し、10分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0ml)に溶解させた。4-ピペリジンメタノール(163mg)を室温にて加えて、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(143.7mg、72%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00(9H, m), 2.89(2H, m), 3.51(2H, m), 4.18(2H, m), 6.62(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.00–7.50(7H, m), 7.60–7.80(2H, m), 8.01(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.49(1H, brs), 9.69(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 566 $[M+H]^+$.

- [0325] (実施例86) N-(3-Fluoro-4-([2-([[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl]amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(150mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加え、同温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)を加えた後、(R)-(-)-3-ピロリジノール 塩酸塩(175mg)、トリエチルアミン(0.198ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣(130mg)にtert-ブチルメチルエーテル(2ml)とヘプタン(2ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(123.6mg、65.0%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30-2.00 (7H, m), 3.45-3.80 (4H, m), 4.50 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.90-7.15 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.95 (1H, brs), 9.66 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 538 $[M+H]^+$, 560 $[M+Na]^+$.

- [0326] (実施例87) N-(2-Fluoro-4-([2-([[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl]amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(150mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加え、同温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)を加えた後、(R)-(-)-3-ピロリジノール 塩酸塩(175mg)、トリエチルアミン(0.198ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣(150mg)にtert-ブチルメチルエーテル(2ml)とヘプタン(2ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(141.6mg、74.4%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.40–2.00(7H, m), 3.50–3.70(4H, m), 4.55(1H, m), 6.60(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.26(1H, m), 7.50(2H, m), 7.75(1H, m), 8.03(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.21(1H, m), 8.96(1H, brs), 9.19(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0327] (実施例88) N-(3-Fluoro-4-{{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl})-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(150mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加え、同温で15分間攪拌した。

。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)を加えた後、(S)-3-ピロリジノール(123mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣(158mg)にtert-ブチルメチルエーテル(2ml)とヘプタン(4ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(146.1mg、76.8%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.30–2.00(7H, m), 3.40–3.80(4H, m), 4.50(1H, m), 6.67(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 7.03(2H, m), 7.12(2H, m), 7.20(1H, m), 7.40–7.60(2H, m), 7.60–7.80(2H, m), 8.04(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.95(1H, brs), 9.66(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0328] (実施例89) N-(2-Fluoro-4-{{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(150mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させた後、氷水浴冷却攪拌下、トリエチルアミン(0.181ml)とクロロギ酸フェニル(0.163ml)を加え、同温で15分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。分取した有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)を加えた後、(S)-3-ピロリジノール(123mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。分取した

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘプタン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣(169mg)にtert-ブチルメチルエーテル(2ml)とヘプタン(2ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取した後、通気乾燥することにより表題化合物(151.9mg、79.8%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.30–2.00(7H, m), 3.45–3.80(4H, m), 4.55(1H, m), 6.60(1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.92(2H, m), 7.04(2H, m), 7.26(1H, m), 7.50(2H, m), 7.75(1H, m), 8.03(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.21(1H, m), 8.96(1H, brs), 9.19(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 560 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0329] (実施例90) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2,5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0630ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.315ml)、アゼチジン塩酸塩(84.6mg)を室温にて加えて、16.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(3ml)、ヘプタン(3ml)を加えて固体を沈降させた。固体をろ取した。得られた固体をヘプタン:酢酸エチル=1:1で洗浄し、60℃で4時間温風乾燥することにより、表記化合物(94.0mg、79%)を白色粉末として得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.56–1.66 (4H, m), 2.09–2.16 (2H, m), 3.92–3.95 (4H, m), 6.63 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.15–7.20 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=6.8, 11.2\text{ Hz}$), 7.58–7.62 (2H, m), 8.06–8.13 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 9.13 (1H, s), 9.81 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 11.0 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0330] (実施例91) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(3-hydroxvazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド (100.0mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン (0.0630ml)、クロロギ酸フェニル (0.0624ml) を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (5ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (1.0ml) に溶解させた。3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩 (99.0mg)、トリエチルアミン (0.315ml) を室温にて加えて、22時間5分攪拌した。反応液を酢酸エチル (10ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (1ml)、ヘプタン (1ml) を加えて固体を沈降させた。固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、目的物画分を減圧下濃縮することにより、表記化合物 (71.1mg, 58%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.55–1.68 (4H, m), 3.68 (2H, dd, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 4.10–4.14 (2H, m), 4.34–4.40 (1H, m), 5.60 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$), 7.15–7.20 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.52–7.62 (3H, m), 8.05–8.14 (1H,

m), 8. 13(1H, d, J=5. 6Hz), 9. 20(1H, s), 9. 81(1H, m), 10. 99(1H, m).

ESI-MS (neg.) (m/z): 540[M-H]⁻.

[0331] N-(2, 5-Difluoro-4-([2-([4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(104. 0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0. 0653ml)、クロロギ酸フェニル(0. 0646ml)を順次滴下し、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0ml)に溶解させた。1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(172. 0mg)を室温にて加えて、20時間40分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル(5ml)、ヘプタン(5ml)を加えて固体を沈降させた。固体をろ取した。得られた個体をヘプタン:酢酸エチル=1:1で洗浄し、通気乾燥することにより、表記化合物(89. 2mg, 59%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 12-1. 32(2H, m), 1. 55-1. 67(4H, m), 1. 67-1. 74(2H, m), 2. 12(3H, s), 2. 20-2. 65(7H, m), 2. 65-2. 80(4H, m), 4. 05-4. 15(2H, m), 6. 63(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 18(2H, m), 7. 39(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 52-7. 62(3H, m), 8. 05-8. 15(1H, m), 8. 13(1H, d, J=5. 6Hz), 9. 24(1H, s), 9. 80(1H, m), 10. 99(1H, m).

ESI-MS (m/z): 652[M+H]⁺.

[0332] N-[2, 5-Difluoro-4-([2-([3-[(dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl]-N'-(4

—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide

窒素雰囲気下、N—{4—[(2—アミノピリジン—4—イル)オキシ]—2, 5—ジフルオロフェニル}—N'—(4—フルオロフェニル)シクロプロパン—1, 1—ジカルボキシアミド(93. 9mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0. 0592ml)、クロロギ酸フェニル(0. 0586ml)を順次滴下し、25分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N—ジメチルホルムアミド(1. 0ml)に溶解させた。3—(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩(363. 0mg)、トリエチルアミン(0. 591ml)を室温にて加えて、19時間45分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(92. 3mg、73%)を白色粉末として得た。

¹H—NMR Spectrum(DMSO—d₆) δ (ppm): 1. 55—1. 68(4H, m), 2. 10(6H, s), 2. 40(2H, d, J=7. 2Hz), 2. 62—2. 73(1H, m), 3. 54—3. 62(2H, m), 3. 96—4. 05(2H, m), 6. 64(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 15—7. 20(2H, m), 7. 50(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 50—7. 61(3H, m), 8. 05—8. 13(1H, m), 8. 13(1H, d, J=5. 6Hz), 9. 16(1H, s), 9. 82(1H, m), 10. 99(1H, m).

ESI—MS(m/z): 583[M+H]⁺.

[0333] (実施例94) N—(2, 5—Difluoro—4—{[2—({[methyl(1—methyloxy)piperidin—4—yl]amino]carbonyl}amino)pyridin—4—yl]oxy}phenyl)—N'—(4—fluorophenyl)cyclopropane—1, 1—dicarboxamide

窒素雰囲気下、N—{4—[(2—アミノピリジン—4—イル)オキシ]—2, 5—ジフルオロフェニル}—N'—(4—フルオロフェニル)シクロプロパン—1, 1—ジカルボキシアミド(94. 0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0. 0

593ml)、クロロギ酸フェニル(0.0587ml)を順次滴下し、25分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた。1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.123ml)を室温にて加えて、18時間35分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia

NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(96.8mg、75%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.61–1.83(8H, m), 2.03–2.10(2H, m), 2.28(3H, s), 2.88(3H, s), 2.90–2.94(2H, m), 4.10–4.20(1H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.98–7.08(3H, m), 7.15(1H, s), 7.46–7.50(2H, m), 7.67(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8.57(1H, s), 9.59(1H, s).

ESI-MS(m/z): 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0334] (実施例95) N-{4-[(2-{[3-(Azetidin-1-ylmethyl)azetidin-1-ylcarbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]-2,5-difluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(94.7mg)をテトラヒドロフラン(2.5ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.100ml)、クロロギ酸フェニル(0.070ml)を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.3

15ml)、3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン 二塩酸塩(180mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(50.0mg、39%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.55–1.80(4H, m), 2.10(2H, m), 2.55–2.70(3H, m), 3.10–3.30(4H, m), 3.71(2H, m), 4.10(2H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.78(1H, brs), 6.95–7.10(3H, m), 7.40–7.55(2H, m), 7.62(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29(1H, m), 8.66(1H, brs), 9.51(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0335] (実施例96) N-(2,5-Difluoro-4-([2-([3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(108.2mg)をテトラヒドロフラン(2.5ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.100ml)、クロロギ酸フェニル(0.080ml)を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.256ml)、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン 塩酸塩(182mg)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル～酢酸

エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(38.1mg、28%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.80(4H, m), 2.83(1H, m), 3.80(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.93(2H, m), 4.18(2H, m), 6.57(1H, d, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.95–7.10(4H, m), 7.40–7.55(2H, m), 7.78(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.33(1H, m), 8.48(1H, brs), 9.79(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 578 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0336] (実施例97) N-{2, 5-Difluoro-4-[(4-{[(3-hydroxvazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.080ml)、クロロギ酸フェニル(0.070ml)を順次滴下し、10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(150mg)、トリエチルアミン(0.250ml)を室温にて加えて、63時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製した。目的物粗画分を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で再度精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を沈降させた。固体をろ取し、通気乾燥して白色粉末として目的物(57.3mg、47%)

)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1. 60–1. 80(4H, m), 2. 27(1H, m), 4. 00(2H, m), 4. 37(2H, m), 4. 75(1H, m), 6. 90–7. 10(4H, m), 7. 40–7. 55(2H, m), 7. 66(1H, s), 8. 28(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8. 34(1H, s), 8. 66(1H, brs), 9. 50(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 565 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0337] (実施例98) N-[4-({4-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl}oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(99. 0mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0. 0622ml)、クロロギ酸フェニル(0. 0615ml)を順次滴下し、40分間攪拌した後、室温にて20分攪拌した。次いで、再度室温にてトリエチルアミン(0. 0622ml)、クロロギ酸フェニル(0. 0615ml)を順次滴下し1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0ml)溶液を3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩(227mg)に加え溶解させた後、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0. 623ml)を室温にて加えて、13時間30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサン:酢酸エチル=4:1を加えて固体を析出させ、ろ取した。この固体をエタノール(4ml)に溶解させた後、1N水酸化ナトリウム水溶液(0. 223ml)を室温にて加えて1時間30分攪拌した。1N塩酸(0. 223ml)を室温にて加えて反応を停止した後、酢酸エチル(30ml)、水(20ml)を加え分配した。有機層を

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサン:酢酸エチル=9:1を加えて固体を析出させ、ろ取することにより、表記化合物 (60.8mg、47%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.66–1.71 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.55 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.80–2.90 (1H, m), 3.77 (2H, dd, $J=5.6$, 8.4Hz), 4.19 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, brs), 7.01–7.10 (3H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.27 (1H, dd, $J=7.2$, 11.6Hz), 8.33–8.35 (1H, m), 8.68 (1H, brs), 9.45–9.49 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0338] (実施例99) N-(2,5-Difluoro-4-([4-([3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド (100mg) をテトラヒドロフラン (7.5ml) に溶解させた後、室温でトリエチルアミン (0.180ml)、クロロギ酸フェニル (0.150ml) を加え、50分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解させた。トリエチルアミン (0.400ml)、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン 塩酸塩 (280mg) を室温にて加えて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液:酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (15.6mg、12%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1. 60–1. 80(4H, m), 2. 83(1H, m), 3. 82(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3. 93(2H, m), 4. 16(2H, m), 6. 90–7. 15(4H, m), 7. 40–7. 55(2H, m), 7. 66(1H, s), 8. 22(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8. 33(1H, s), 8. 73(1H, brs), 9. 60(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 579 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0339] N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-([methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル) オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(7. 5ml)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0. 180ml)、クロロギ酸フェニル(0. 150ml)を加え、50分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪拌した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 5ml)に溶解させた。1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0. 330ml)を室温にて加えて、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を析出させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物(19. 5mg、14%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1. 60–1. 80(8H, m), 2. 20–2. 60(2H, m), 2. 96(3H, s), 3. 00–3. 30(2H, m), 3. 22(3H, s), 4. 33(1H, m), 6. 90–7. 15(4H, m), 7. 40–7. 55(2H, m), 7. 66(1H, s), 8. 27(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8. 35(1H, s), 8. 62(1H, brs), 9. 53(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 620 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0340] N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-([4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(100mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.100ml)、クロロギ酸フェニル(0.070ml)を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(250mg)を室温にて加えて、25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を沈降させた。固体をろ取し、通気乾燥して白色粉末として目的物(93.4mg、63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.45-1.60(2H, m), 1.66-1.76(4H, m), 1.90-1.98(2H, m), 2.34(3H, s), 2.42-2.72(9H, m), 2.95(2H, m), 4.12(2H, m), 7.00-7.10(3H, m), 7.38(1H, brs), 7.44-7.55(2H, m), 7.62(1H, s), 8.27(1H, dd, $J=6.8, 12.0\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 8.67(1H, brs), 9.47(1H, brs).

ESI-MS(m/z): 653 $[M+H]^+$.

[0341] N-(4-{[4-([4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(4-アミノピリミジン-6-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド

ド(100mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.100ml)、クロロギ酸フェニル(0.070ml)を順次滴下し、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解させた。4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩(250mg)とトリエチルアミン(0.400ml)を室温にて加えて、25時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル:ヘプタン=1:2を加えて固体を沈降させた。固体をろ取し、通気乾燥して白色粉末として目的物(100.3mg、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.46–1.56(2H, m), 1.66–1.76(4H, m), 1.86–1.96(2H, m), 2.31(6H, s), 2.38(1H, m), 2.97(2H, m), 4.06–4.16(2H, m), 7.00–7.10(3H, m), 7.39(1H, brs), 7.44–7.54(2H, m), 7.63(1H, s), 8.27(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 8.68(1H, brs), 9.47(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 598 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0342] (実施例103) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2,5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0631ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を

減圧濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、4-ジメチルアミノピペリジン 二塩酸塩(227mg)、トリエチルアミン(0.631ml)を室温にて加えて、18時間30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(107.5mg、78%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20–1.30(4H, m), 1.55–1.74(6H, m), 2.15(6H, s), 2.71–2.80(1H, s), 4.06–4.12(2H, m), 6.63(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.15–7.20(2H, m), 7.39–7.41(1H, m), 7.51–7.63(3H, m), 8.05–8.15(1H, m), 8.13(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.23–9.26(1H, m), 9.78–9.85(1H, m), 10.98–11.01(1H, m).

ESI-MS (m/z): 597 [$M+H$] $^+$.

[0343] (実施例104) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0631ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、1-メチルピペラジン(0.100ml)を室温にて加えて、18時間15分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(113.1mg、87%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.56–1.67(4H, m), 2.17(3H, m), 2.24–2.28(4H, m) 3.38–3.43(4H, m), 6.62–6.65(1H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.39–7.40(1H, m), 7.52–7.63(3H, m), 8.06–8.16(1H, m), 8.14(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 9.27–9.28(1H, m), 9.79–9.81(1H, m), 10.98–11.00(1H, m).

ESI-MS(m/z): 591 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0344] (実施例105) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(129.0mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0812ml)、クロロギ酸フェニル(0.0803ml)を順次滴下し、25分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下、4-ヒドロキシピペリジン(118mg)-N, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を室温にて加えて、17時間15分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(158.4mg、92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.22–1.33(2H, m), 1.55

—1. 73(6H, m), 3. 00—3. 07(2H, m), 3. 59—3. 67(1H, m), 3. 74—3. 82(2H, m), 4. 67(1H, d, J=4. 4Hz), 6. 62(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 15—7. 21(2H, m), 7. 40(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 54(1H, dd, J=7. 2, 10. 4Hz), 7. 57—7. 63(2H, m), 8. 05—8. 15(1H, m), 8. 13(1H, d, J=5. 6 Hz), 9. 23(1H, brs), 9. 80—9. 83(1H, m), 10. 97—11. 01(1H, m).
ESI-MS (m/z): 592[M+Na]⁺.

[0345] (実施例106) N-{2, 3-Difluoro-4-[(2-{[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 3-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(84. 0mg)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0. 0530ml)、クロロギ酸フェニル(0. 0524ml)を順次滴下し、20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、3-ヒドロキシアゼチジン 塩酸塩(83. 3mg)、トリエチルアミン(0. 265 ml)を室温にて加えて、12時間25分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(80. 3mg、78%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 1. 53—1. 62(4H, m), 3. 66—3. 72(2H, m), 4. 10—4. 15(2H, m), 4. 34—4. 40(1H, m), 5. 60(1H, d, J=6. 0Hz) 6. 66(1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 7. 15—7. 25(3H, m), 7. 52(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 60—7. 65(2H, m), 7. 70—7. 78(1H, m), 8. 14(1H, d, J=5. 6Hz), 9. 22(1H, brs), 9. 95—9. 99(1H, m), 10. 68—10. 7

1 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 564 $[M+Na]^+$.

[0346] (実施例107) N-[4-({2-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidine-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2,3-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,3-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(79.2mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0500ml)、クロロギ酸フェニル(0.0494ml)を順次滴下し、20分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過したろ液を3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 2トリフルオロ酢酸塩(434mg)の入ったフラスコに移した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.750ml)を室温にて加えて、13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的分画を減圧下濃縮することにより、表記化合物(83.0mg、80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.53–1.62(4H, m), 2.10(6H, s), 2.39(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.65–2.68(1H, m), 3.53–3.60(2H, m), 3.95–4.04(2H, m), 6.95–6.98(1H, m), 7.14–7.25(3H, m), 7.52(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60–7.66(2H, m), 7.70–7.78(1H, m), 8.14(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.17(1H, brs), 9.95–9.98(1H, m), 10.66–10.71(1H, m).

ESI-MS (m/z): 583 $[M+H]^+$.

[0347] (実施例108) N-{4-[(2-[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbo

nyl]amino}pyridin-4-yl)oxy]oxy}-2,5-difluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0631ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、1時間攪拌した。再度、0℃でトリエチルアミン(0.0631ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、20分攪拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン 2塩酸塩(227.0mg)、トリエチルアミン(0.631ml)を室温にて加えて、16時間30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した後、ヘキサン:酢酸エチル=10:1を加えて固体を析出させ、これをろ取した。次いで、この固体をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル)で精製した後、再度、ショートクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、酢酸エチル)で精製した。目的物分画を減圧下濃縮し、得られた残渣にヘキサン:酢酸エチル=10:1を加えて固体を析出させ、ろ取することにより、表記化合物(24.0mg、17%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.20-1.33(4H, m), 1.67-1.75(4H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.99-3.08(2H, m), 3.15-3.20(4H, m), 3.85-3.92(2H, m), 6.55(1H, dd, $J=2.4$, 5.6Hz), 6.98-7.07(3H, m), 7.46-7.50(2H, m), 7.60(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.06(1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.28(1H, dd, $J=7.2$, 11.6Hz), 8.66(1H, brs), 9.49(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 609 $[M+H]^+$.

[0348] (実施例109) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-([3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{2, 5-ジフルオロ-4-[(2-{[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(38.9mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)に溶解させた。N, N-ジメチルグリシン 塩酸塩(20mg)、トリエチルアミン(0.050ml)、BOP試薬(63.5mg)を室温にて加えて一晩撹拌した。N, N-ジメチルグリシン 塩酸塩(20mg)、トリエチルアミン(0.050ml)、BOP試薬(63.5mg)を室温にて追加し、5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル)により精製した。目的物分画を減圧濃縮した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル(1ml)-ヘプタン(2ml)を加えて固体を沈降させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物(21.1mg、47%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.60-1.80(4H, m), 2.38(6H, s), 3.24(2H, s), 4.05(2H, m), 4.39(2H, m), 5.28(1H, m), 6.59(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.90-7.15(4H, m), 7.40-7.55(2H, m), 7.62(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.29(1H, dd, $J=7.2, 12.0\text{Hz}$), 8.56(1H, brs), 9.65(1H, brs).

ESI-MS (m/z): 649 $[M+Na]^+$.

[0349] (実施例110) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-([(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピリジン-4-イル)オキシ]-2, 5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド

ド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0630ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、30分撹拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、(S)-3-ヒドロキシピロリジン(0.0731ml)を室温にて加えて、22時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。得られた残渣に、ヘキサン:酢酸エチル=10:1を加えて固体を沈降させた。固体をろ取することにより、表記化合物(63.7mg、51%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80(5H, m), 2.00–2.14(2H, m), 3.47–3.67(4H, m), 4.51–4.60(1H, m), 6.58(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.98–7.12(3H, m), 7.45–7.52(2H, m), 7.67(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.25–8.30(1H, m), 8.68(1H, brs), 9.50–9.57(1H, m).

ESI-MS(neg.) (m/z): 554 $[\text{M-H}]^-$.

[0350] (実施例111) N-(2,5-Difluoro-4-([2-([(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl]amino)pyridin-4-yl]oxy)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide

窒素雰囲気下、N-{4-[(2-アミノピロリジン-4-イル)オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド(100.0mg)をテトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させた後、0℃でトリエチルアミン(0.0630ml)、クロロギ酸フェニル(0.0624ml)を順次滴下し、15分撹拌した。反応液に酢酸エチル(5ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)を加えて撹拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を

減圧濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させた。窒素雰囲気下、(R)-(1R,2R)-3-ピロリジノール 塩酸塩(112.0mg)、トリエチルアミン(0.315ml)を室温にて加えて、22時間15分攪拌した。反応液を酢酸エチル(10ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)で分配した。有機層を水(10ml)で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH、溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、目的物分画を減圧下濃縮した。得られた残渣に、ヘキサン:酢酸エチル=10:1を加えて固体を沈降させた。固体をろ取することにより、表記化合物(76.4mg、61%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.65–1.70(5H, m), 2.00–2.17(2H, m), 3.46–3.68(4H, m), 4.52–4.59(1H, m), 6.57(1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.97–7.11(3H, m), 7.46–7.50(2H, m), 7.67(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.27(1H, dd, $J=7.2, 11.6\text{Hz}$), 8.68(1H, brs), 9.54(1H, brs).

ESI-MS(neg.) (m/z): 554 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0351] [薬理試験例]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果(肝細胞増殖因子受容体阻害活性、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性)は、以下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

<略号一覧>

HGFR(Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

DNA(Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

human placenta(ヒト胎盤)

PCR(Polymerase chain reaction)

VEGFR2(Vascular endothelial growth factor receptor2、血管内皮増殖因子受容体2)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor1、線維芽細胞増殖因子受容体1)

PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)

PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))

PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオライド)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

EGTA (O, O-Bis (2-aminoethyleneglycol) -N, N, N', N' -Tetraacetic acid、グリコールエーテルジアミン四酢酸)

SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液))

ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン5'-三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)

HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)

HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ ペルオキシダーゼ)

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)

HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)

HBSS (Hank'S Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩)

MTT (3-[4, 5-Dimethylthiazol-2yl]-2, 5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

EGM-2 (Endothelial Cell Growth Medium-2)

[0352] 薬理試験例1: 受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用

1. 受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液の調製

HGFR (Genbank取得番号J02958)の細胞質ドメインは、リジン974から始まり、かつ終止コドンを含む1.3kbのDNAフラグメントであり、Parkら(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84(18)、6379-6383、1987)により記載されている。このDNAフラグメントを、human placental cDNA library(クロンテック社より購入)から、2種類のプライマー(配列番号1:5'-CCGGCCGGATCCAAAAAGAGAAAGCAAATTTAAA-3'および配列番号2:5'-TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCCAGAAGGA-3'、インビトロジェン社より購入)によりPCR法(TaKaRa Ex TaqTM Kit、TaKaRaより購入)を用いて単離した。このDNAフラグメントをバキュロウイルストランスプレースベクター(pFastBacTM-HT (GIBCO BRL社より購入))にクローニングし、組み換え構築物を得た。これを昆虫細胞(Spodoptera frugiperda9 (Sf9))にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した(組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト(Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)に見出される)。他の受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液は、上記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント(VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞質フラグメント(FGFR1、Genbank取得番号X52833)またはリジン558から開始する細胞質フラグメント(PDGFR β 、Genbank取得番号M21616)を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社(製品番号E-2645)より購入した。

[0353] 2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2%FBSを含むSF-900II培地(インビトロジェン社より購入)に懸濁したSf9細胞(3×10^8 個)に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液(4ml)を加えて、27°Cで48時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4°Cにて1000rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80mlの氷冷したPBSに懸濁し、4°Cにて1000rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40mlの氷冷したLysis Buffer(50mM Tris-HCl(pH8.5)、5mM

2-メルカプトエタノール、100mM KCl、1mM PMSF、1% (v/v) NP-40) に懸濁した。この懸濁液を4℃にて12000rpmで30分間遠心して、上清を得た。

この上清を30mlのBuffer A (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、500mM KCl、20mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム (3ml、キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30mlのBuffer A、6mlのBuffer B (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、1M KCl、10% (v/v) グリセロール)、6mlのBuffer Aで順次洗浄した。次いで、これに、6mlのBuffer C (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、100mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories社より購入) に入れ、1リットルの透析バッファー (20mM Tris-HCl (pH7.5)、10% (v/v) グリセロール、1mM ジチオスレイトール、0.1mM Na_3VO_4 、0.1mM EGTA) で4℃にて一晩中透析した後、使用するまで-80℃に保存した。透析後の溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約60kDaに検出されるリコンビナント蛋白質 (His6-HGFR、N末にヒスチジン6個を融合させたHGFRの細胞質ドメイン) を、BSA (Sigma社より購入) を標準物質として蛋白を定量した。VEGFR2の細胞質ドメイン、FGFR1の細胞質ドメインまたはPDGFR β の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N末にヒスチジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質 (His6-VEGFR2、His6-FGFR1またはHis6-PDGFR β) を得た。

[0354] 3. HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

96ウェル丸底プレート (NUNC社より購入、製品番号163320) の各ウェルに、10 μ lのキナーゼ反応液 (200mM Hepes (pH7.4)、80mM MgCl_2 、16mM MnCl_2 、2mM Na_3VO_4)、250ngのビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、日本シェーリング社より購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6 μ l)、30ngのHis6-HGFR (0.4% BSA溶液で60倍希釈したものを10 μ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSAで100倍希釈したものを4 μ l) を加えて、全量を30 μ lにした。そこに、蒸留水で希釈した4 μ M ATP (Sigma社より購入) を1

0 μ l加えて、30℃で10分間インキュベーションした後、10 μ lの500mM EDTA(pH8. 0) (和光純薬工業より購入)を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

チロシンリン酸化biotin-poly(GT)の検出は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence(HTRF)法を用いた(Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、20 μ lの上記キナーゼ反応溶液および30 μ lの希釈溶液(50mM Hepes(pH7. 4)、20mM $MgCl_2$ 、4mM $MnCl_2$ 、0. 5mM Na_3VO_4 、0. 1%BSA、100mM EDTA)を96ウェル黒色ハーフプレート(COSTAR社より購入、製品番号3694)の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体(Eu(K)-PY20、日本シェーリング社より購入)7. 5ng(20mM Hepes(pH7. 0)、0. 5M KF、0. 1% BSAで250倍希釈したものを25 μ l)およびXL665をラベルしたストレプトアビジン(XL665-SA、日本シェーリング社より購入)250ng(20mM Hepes(pH7. 0)、0. 5M KF、0. 1% BSAで62. 5倍希釈したものを25 μ l)を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー(パッカード社製)で、各ウェルの励起波長337nmで照射した時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly(GT)のチロシンリン酸化率は、日本シェーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdeltaF%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えずHis6-HGFRを加えたウェルのdeltaF%値を100%、被験物質およびHis6-HGFRを加えていないウェルのdeltaF%値を0%として、被験物質を加えた各ウェルのdeltaF%値の比率(%)を求めた。この比率(%)によりHGFRキナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC₅₀)を算出し、表1に示した。

[0355] [表1]

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.066	41	0.044	83	0.017
2	0.055	42	0.057	84	0.009
3	0.039	43	0.18	85	0.015
4	0.045	44	0.091	86	0.012
5	0.06	45	0.24	87	0.009
6	0.64	46	0.064	88	0.016
7	0.051	47	0.083	89	0.013
8	0.048	48	0.063	90	0.012
9	0.053	49	0.18	91	0.004
10	0.054	51	0.25	92	0.047
11	0.046	52	0.16	93	0.042
12	0.037	53	0.27	94	0.049
13	0.055	54	0.064	95	0.05
14	0.06	55	0.12	96	0.017
15	0.053	56	0.11	97	0.021
16	0.064	57	0.18	98	0.067
17	0.048	58	0.085	99	0.033
18	0.053	59	0.075	100	0.085
19	0.061	60	0.082	101	0.072
20	0.059	61	0.015	102	0.072
21	0.062	62	0.02	103	0.057
22	0.05	63	0.014	104	0.071
23	0.045	64	0.058	105	0.015
24	0.048	65	0.015	106	0.016
25	0.085	66	0.02	107	0.061
26	0.058	67	0.017		
27	0.059	68	0.023		
28	0.072	69	0.031		
29	0.063	70	0.019		
30	0.044	71	0.121		
31	0.062	72	0.01		
32	0.05	73	0.105		
33	0.026	75	0.01		
34	0.073	76	0.045		
35	0.029	77	0.058		
36	0.046	78	0.014		
37	0.053	79	0.014		
38	0.052	80	0.018		
39	0.1	81	0.019		
40	0.055	82	0.016		

[0356] 4. HGFR以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

VEGFR2、FGFR1またはEGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、HGFRの代わりに、それぞれHis6-VEGFR2を15ng、His6-FGFR1を15ngまたはEGFRを23ng用いて、上述したHGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、PDGFRβチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50ngのHis6-PDGFRβを用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化biotin-poly(GT)を検出して評価した。

96-well streptavidin-coated plate (PIERCE社より購入、製品番号15129)の各ウェルに、 $34\ \mu\text{l}$ のキナーゼ反応液および $16\ \mu\text{l}$ の希釈溶液を加えて、室温で30分間インキュベーションした。その後、各ウェルを $150\ \mu\text{l}$ の洗浄液(20mM Tris-HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20、0.1% BSA)で3回洗浄し、抗phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories社より購入、製造番号P-11625) $70\ \mu\text{l}$ (20mM Tris-HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20、1% BSAで2000倍に希釈)を加えて、室温で1時間インキュベーションした。その後、各ウェルを $150\ \mu\text{l}$ の洗浄液で3回洗浄して、 $100\ \mu\text{l}$ のTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに $100\ \mu\text{l}$ の1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP-500 (コロナ電気社製)により450nmの吸光度を測定した。被験物質を加えずHis6-PDGFR β を加えたウェルの吸光度を100%、被験物質およびHis6-PDGFR β を加えていないウェルの吸光度を0%として、被験物質を加えた各ウェルの吸光度率(%)を求めた。この吸光度率(%)によりPDGFR β キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC_{50})を算出した。

[0357] 薬理試験例2:ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(1×10^4 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルに1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈した被検物質を0.1ml加えて、更に5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で3日間培養した。培養後、各ウェルにCell Counting Kit-8 (DOJINDO社より購入、製品番号343-07623)を $10\ \mu\text{l}$ 加え、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で約1.5時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとして、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500 (コロナ電気社製)を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率(%)を求め、この比率から細胞増殖を50%

阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC_{50})を求め、表2に示した。

[0358] [表2]

実施例番号	IC_{50} (μM)	実施例番号	IC_{50} (μM)	実施例番号	IC_{50} (μM)
1	0.013	41	0.042	86	0.015
2	0.018	42	0.06	87	0.014
3	0.015	43	0.28	88	0.018
4	0.021	44	0.054	89	0.018
5	0.019	45	0.5	90	0.005
7	0.018	46	0.014	91	0.005
8	0.02	47	0.027	92	0.0049
9	0.026	48	0.017	93	0.0052
10	0.042	54	0.02	94	0.0049
11	0.034	55	0.043	95	0.0054
12	0.031	56	0.053	96	0.0038
13	0.076	57	0.15	97	0.038
14	0.017	58	0.025	98	0.023
15	0.017	59	0.044	99	0.018
16	0.017	60	0.015	100	0.016
17	0.014	61	0.015	101	0.016
18	0.033	62	0.025	102	0.04
19	0.012	63	0.054	103	0.0058
20	0.015	64	0.057	104	0.0068
21	0.027	65	0.023	105	0.0041
22	0.013	66	0.031	106	0.046
23	0.036	67	0.052	107	0.021
24	0.017	68	0.134		
25	0.019	69	0.077		
26	0.019	70	0.054		
27	0.048	71	0.061		
28	0.054	72	0.022		
29	0.05	73	0.05		
30	0.039	75	0.019		
31	0.031	76	0.019		
32	0.027	77	0.019		
33	0.055	78	0.012		
34	0.19	79	0.015		
35	0.23	80	0.018		
36	0.022	81	0.017		
37	0.014	82	0.021		
38	0.052	83	0.016		
39	0.038	84	0.019		
40	0.017	85	0.015		

[0359] 薬理試験例3:ELISA法を用いるHGFR自己リン酸化阻害作用

1. 細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(1×10^5 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO₂インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0.05mlの

1%FBSを含むRPMI1640培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質(1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を0.05ml加えて、5%CO₂インキュベーター中(37℃)で1時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルをPBS 150 μlで洗浄し、そこへ可溶化緩衝液(50mM Hepes(pH7.4)、150 mM NaCl、10%(v/v)グリセロール、1% Triton X-100、1.5mM MgCl₂、1mM EDTA(pH8.0)、100mM NaF、1mM PMSF、10 μg/ml Aprotinin、50 μg/ml Leupeptin、1 μg/ml Pepstatin A、1mM Na₃VO₄)を100 μl加えた。このプレートを4℃で1時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

[0360] 2. 抗phospho-tyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA用96ウェルプレート(COSTAR社より購入、製品番号3369)に50 μg/mlの抗phospho-tyrosine抗体(PY20、Transduction Laboratory社より購入、製品番号P-11120)を含む60mM bicarbonate buffer(pH9.6)を50 μl加えた。このプレートを4℃で一晩インキュベーションした。

[0361] 3. HGFR自己リン酸化阻害作用の測定

2. で調製したプレートの各ウェルを200 μlのPBSで3回洗浄し、そこに150 μlの3% BSA/PBSを加えて室温で2時間インキュベーションした。各ウェルを200 μlのPBSで3回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を50 μl加えて、4℃で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを250 μlの洗浄液(0.1% BSA、20mM Tris-HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20)で3回洗浄し、反応液(1% BSA、20mM Tris-HCl(pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20)で2000倍希釈した抗HGFR抗体(h-Met(C-12)、Santa Cruzより購入、製品番号sc-10)を70 μl加えた。これを室温で1時間インキュベーションして、250 μlの洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペルオキシダーゼ標識抗ウサギIg抗体(Cell signaling社より購入、製品番号7074)を70 μl加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、各ウェルを250 μlの洗浄液で3回洗浄した後、70 μlのTMB Membrane Peroxidase Substrate(フナコシ社より購入、製造番号50-5077-03)を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに70 μlの1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダー

MTP-500 (コロナ電気社製) で450nmの吸光度を測定した。被検物質を添加していない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を100%のHGFR自己リン酸化活性、50 μ lの可溶化緩衝液を添加したウェルの吸光度を0%のHGFR自己リン酸化活性として、各ウェルのHGFR自己リン酸化活性(%)を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるHGFR自己リン酸化活性(%)を求め、被検物質のHGFR自己リン酸化活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC₅₀)を求め、表3に示した。

[0362] [表3]

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.018	41	0.016	82	0.022
2	0.021	42	0.042	83	0.018
3	0.019	43	0.33	84	0.017
4	0.014	44	0.08	85	0.014
5	0.022	45	0.44	86	0.011
7	0.035	46	0.019	87	0.012
8	0.014	47	0.03	88	0.02
9	0.011	48	0.012	89	0.017
10	0.021	49	0.26	90	0.011
11	0.013	51	0.38	91	0.0084
12	0.04	52	0.17	92	0.013
13	0.037	53	0.37	93	0.007
14	0.019	54	0.024	94	0.011
15	0.016	55	0.016	95	0.013
16	0.018	56	0.041	96	0.0042
17	0.015	57	0.082	97	0.014
18	0.039	58	0.017	98	0.017
19	0.023	59	0.016	99	0.014
20	0.022	60	0.008	100	0.0094
21	0.011	61	0.008	101	0.015
22	0.021	62	0.011	102	0.041
23	0.017	63	0.021	103	0.012
24	0.027	64	0.02	104	0.015
25	0.0046	65	0.01	105	0.0086
26	0.0084	66	0.013	106	0.039
27	0.032	67	0.01	107	0.036
28	0.043	68	0.071		
29	0.03	69	0.037		
30	0.012	70	0.027		
31	0.03	71	0.011		
32	0.015	72	0.01		
33	0.025	73	0.008		
34	0.081	75	0.013		
35	0.12	76	0.03		
36	0.015	77	0.013		
37	0.0066	78	0.015		
38	0.018	79	0.016		
39	0.016	80	0.014		
40	0.008	81	0.007		

[0363] 薬理試験例4:ヒト膀胱癌細胞(SUIT-2)に対する遊走阻害作用

ヒト膀胱癌細胞(SUIT-2)を1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁し、細胞懸濁液(8×10^5 個/ml)を調製した。Transwell(COSTAR社より購入、製造番号3422)の下層に600 μ lの1%FBSを含むRPMI1640培地を加えた。その上層に上述した50 μ lの細胞懸濁液および25 μ lのジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質(1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を加えて5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で1時間培養した。培養後、各Transwellの上層に1%FBSを含むRPMI1640培地で280ng/mlに希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子(HGF、和光純薬工業より購入、製品番号22949)を25 μ l加えて、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で24時間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡(200倍率)で5視野計測し、その接着細胞数の平均を算出した。被検物質を加えずHGFを加えたウェルの接着細胞数の平均を100%の細胞遊走活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの接着細胞数の平均を0%の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率(%)を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞遊走活性率(%)を求め、被検物質の細胞遊走活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC₅₀)を求めた。

[0364] 薬理試験例5:ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、HBSS(GIBCO BRL社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(5×10^7 個/ml)を7週齢の雌BALB/c(nu/nu)マウスの右脇腹皮下部に0.1mlの容量で移植した。マウスのMKN-45細胞移植部の腫瘍体積が100-200mm³になった時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、0.5%メチルセルロース、塩酸-ブドウ糖混合溶液(0.1N塩酸:5%ブドウ糖溶液=1:9)、またはジメチルスルホキシド-Tween-ブドウ糖混合溶液(ジメチルスルホキシド:Tween80:5%ブドウ糖溶液(被験物質と等モルの塩酸を含んでいる)=7:13:80)に懸濁した被験物質を1日2回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから5日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$ で計算した。なお、コントロール群(溶媒投与群)は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。コントロー

ル群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率(%)とし、表4に示した。

[0365] [表4]

実施例番号	投与量 (mg / kg / 回)	腫瘍増殖率 (%)
2	30	73.3
2	100	27.5
8	30	53
8	100	23.3
12	30	73.9
12	100	27.6

[0366] 薬理試験例6:肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞のsandwich tube formation(管腔形成)に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は報告されている方法(新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202)に従って単離し、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)においてEGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用い、コンフルエントになるまで培養した。

Collagen: 5xRPMI1640: 再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチンより購入)の7:2:1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4ml加えた。それを5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で40分間インキュベーションしてゲル化させた後、各ウェルに10ng/ml EGFを加えた内皮細胞培養用無血清培地(SFM、GIBCO RBL社より購入)で希釈したHUVECの細胞懸濁液を1ml(細胞数は使用するHUVECのロットによって多少異なるが、1~1.2×10⁵個の細胞を用いた)加え、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。各ウェルの上清を取り除き、そこにcollagen: 5xRPMI1640: 再構成用緩衝液(以上、新田ゼラチン社より購入)の7:2:1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で4時間インキュベーションして各ウェルをゲル化させた。上層に血管新生因子である30ng/ml HGF(R&D社より購入)と希釈した被検物質を含むSFMの溶液を1.5ml加え、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにPBSに溶解した3.3mg/ml MTT(Sigma社より購入)溶液を0.4ml加えて、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔(tube)をMTTにより染色し、その管腔像をコンピ

ューター(マッキントッシュ)に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量ソフトウェア」(クラボウ社より購入)により求めた。被検物質を加えていないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度(IC₅₀)を求めた。

[0367] 薬理試験例7:肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)は報告されている方法(新生化学実験講座“細胞培養技術”、p. 197-202)に従って単離し、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)においてEGM-2培地(クロネティクス社より購入)を用い、コンフルエントになるまで培養した。

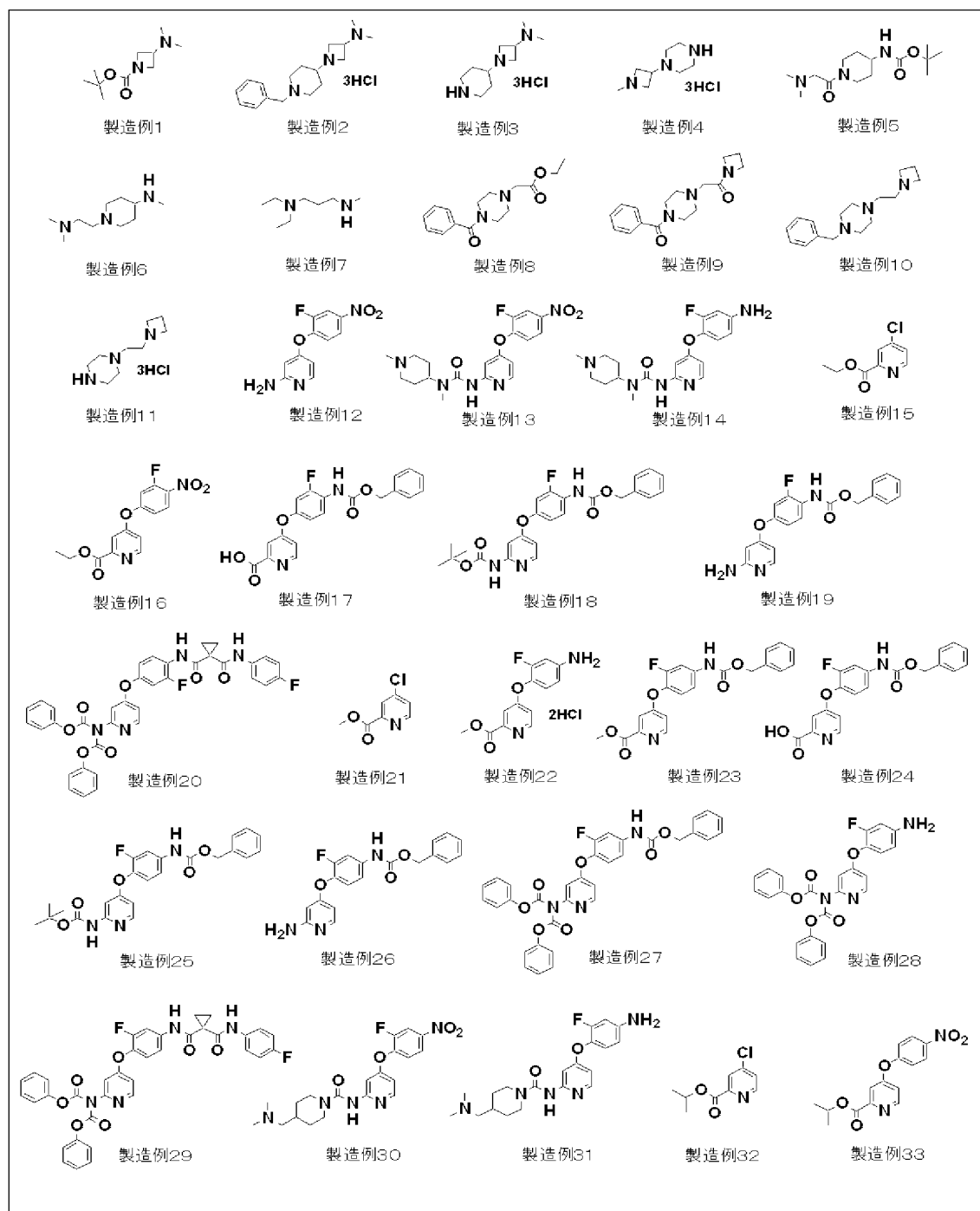
HUVECを、2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地(SFM、ギブコ社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液(2×10⁴個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルに50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で120ng/mlに希釈したHGF(R&D社より購入)を加えて、5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で培養した。被検物質添加後3日目に10μlのCell Counting Kit-8(DOJINDO社より購入、製品番号343-07623)を10μl各ウェルに加え、そのプレートを5%CO₂ インキュベーター中(37℃)で約2時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500(コロナ電気社製)を用いて測定した。被検物質を加えずにHGFを加えたウェルの吸光度を100%の細胞増殖活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの吸光度を0%の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率(%)を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖活性率(%)を求め、被検物質の細胞増殖活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC₅₀)を求め、表5に示した。

[0368] [表5]

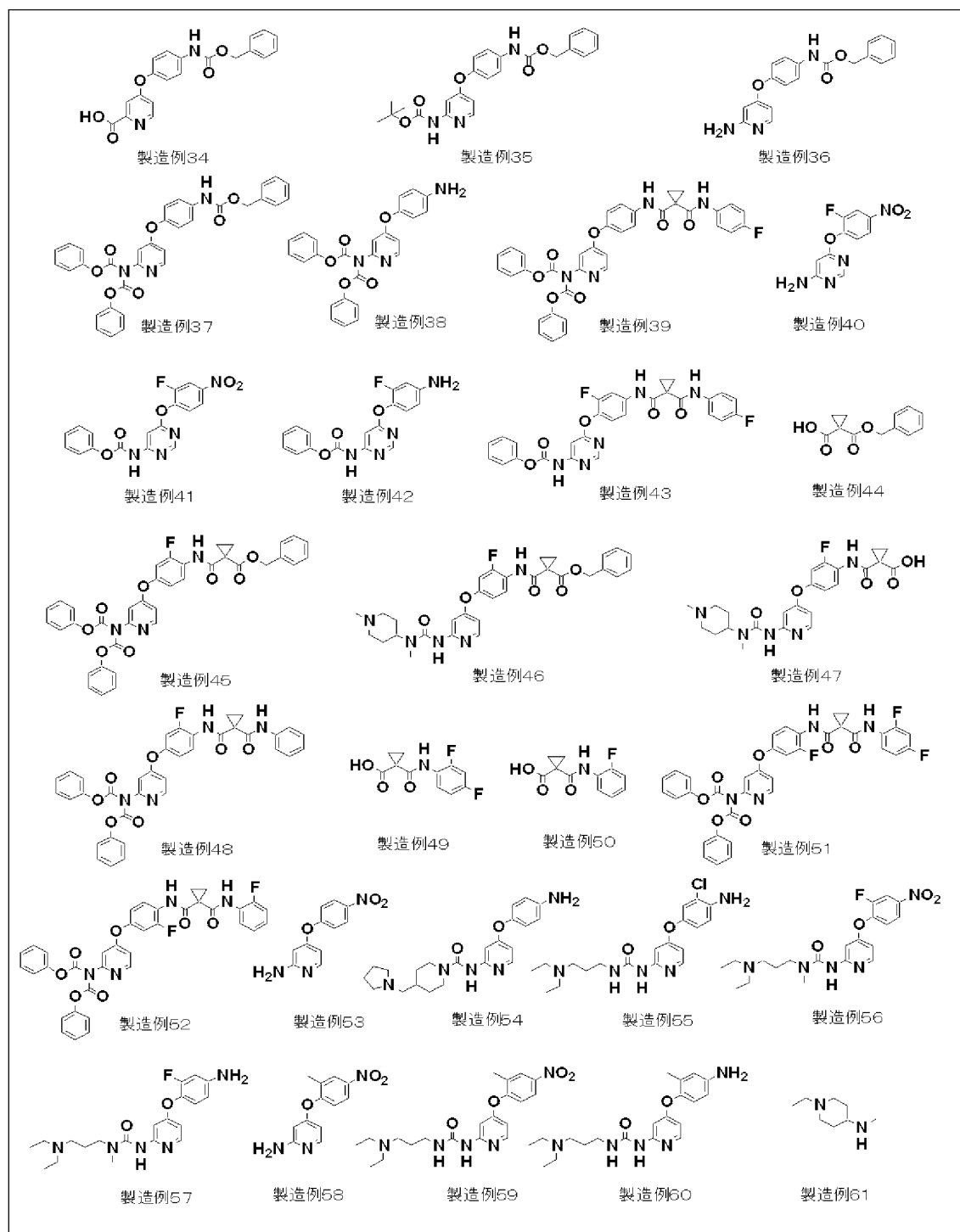
実施例番号	IC50 (μ M)
1	0.0046
2	0.018
3	0.013
7	0.018
9	0.025
11	0.033
12	0.023
14	0.023
15	0.015
17	0.017
21	0.024

[0369] 以上の製造例および実施例において得られた化合物ならびに例示化合物の構造式を、以下の表6～表18に示す。

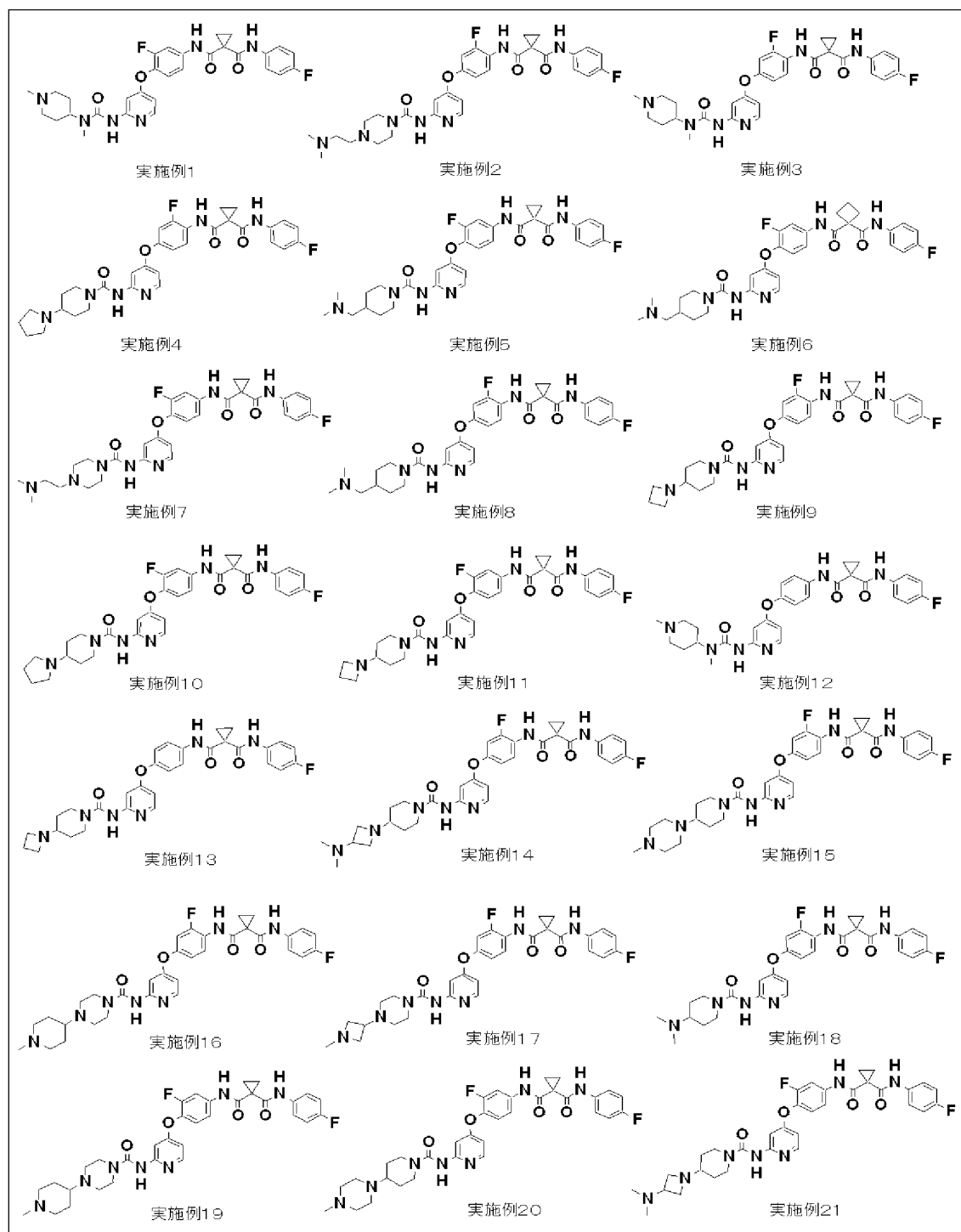
[0370] [表6]



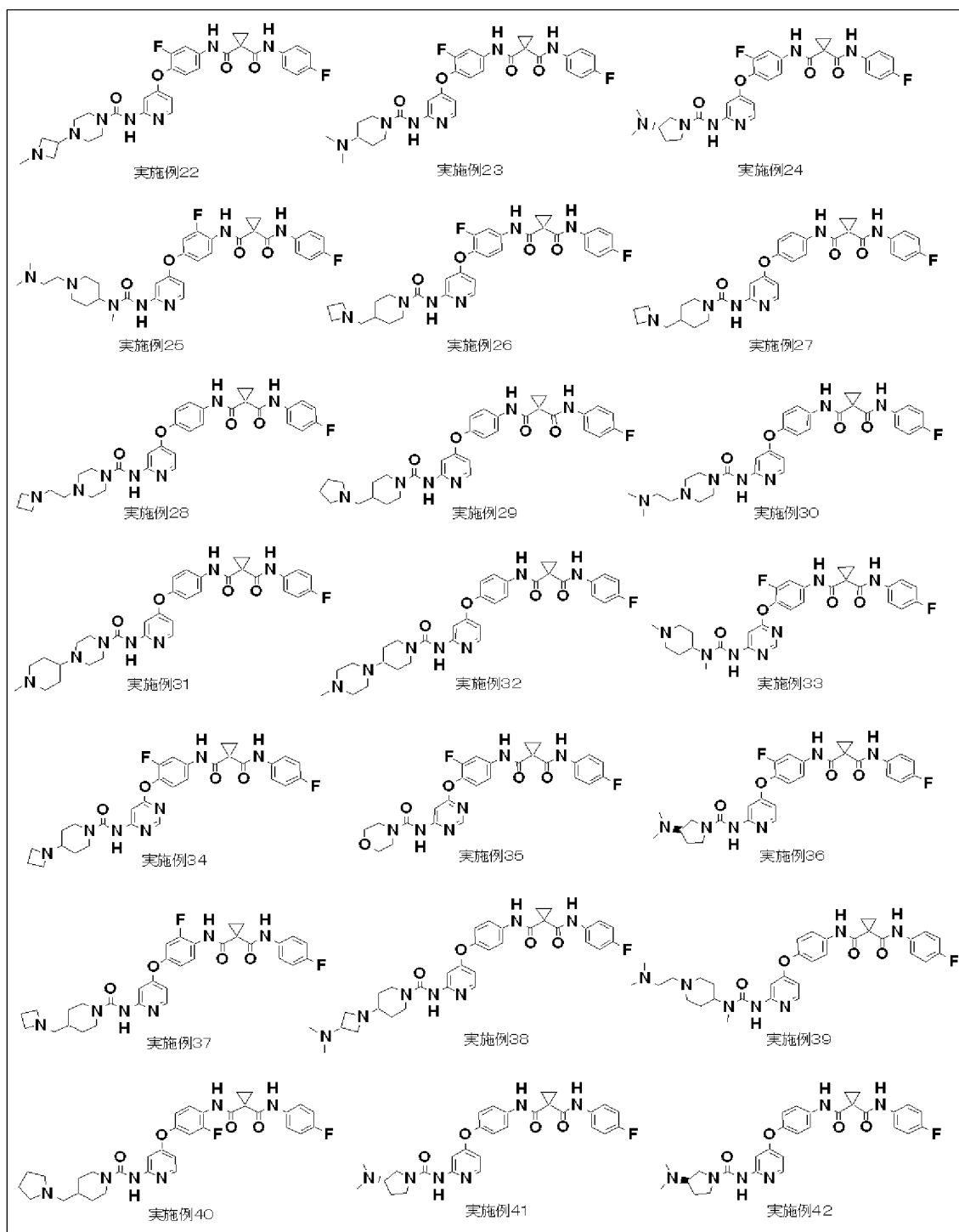
[0371] [表7]



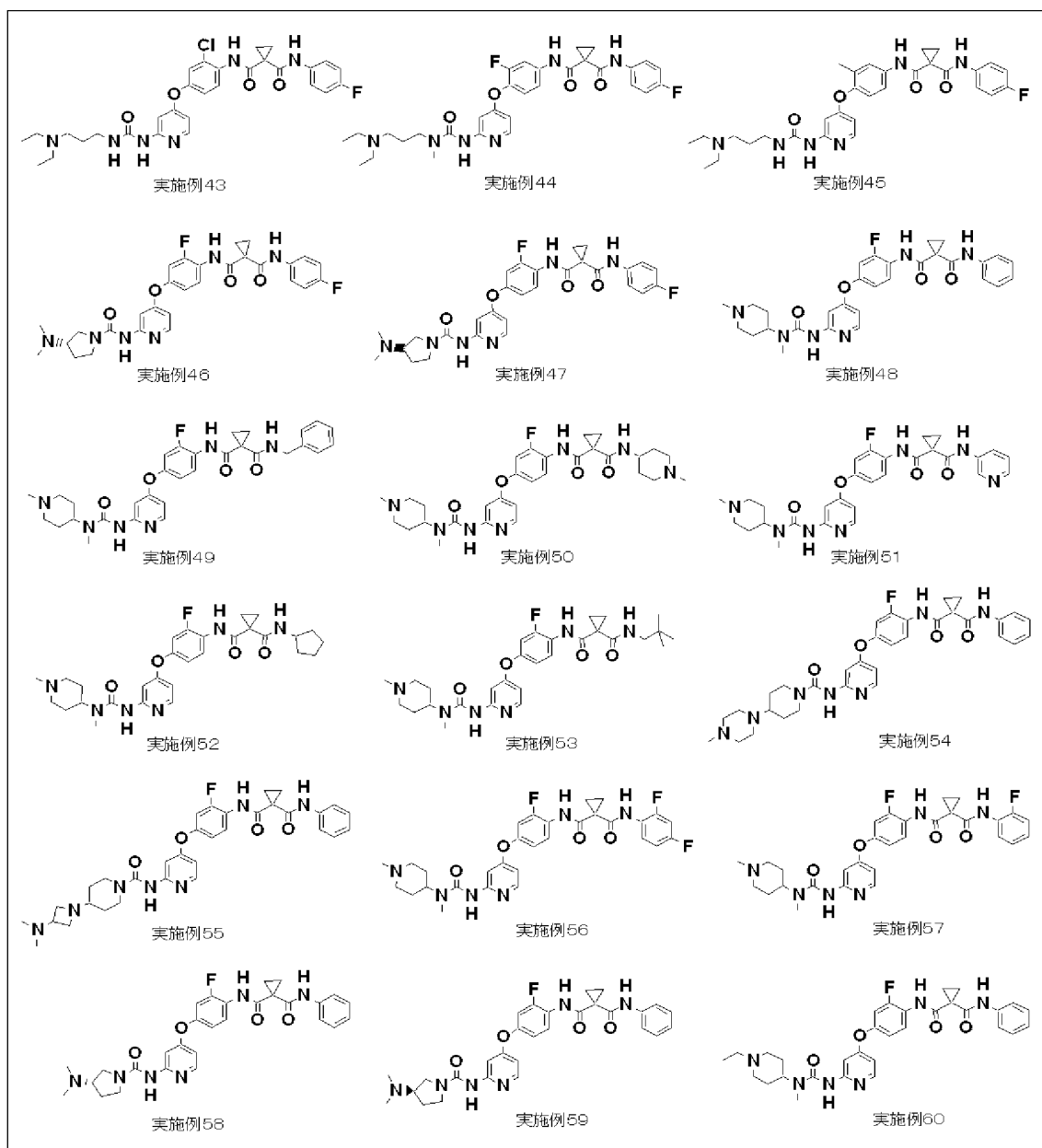
[0372] [表8]



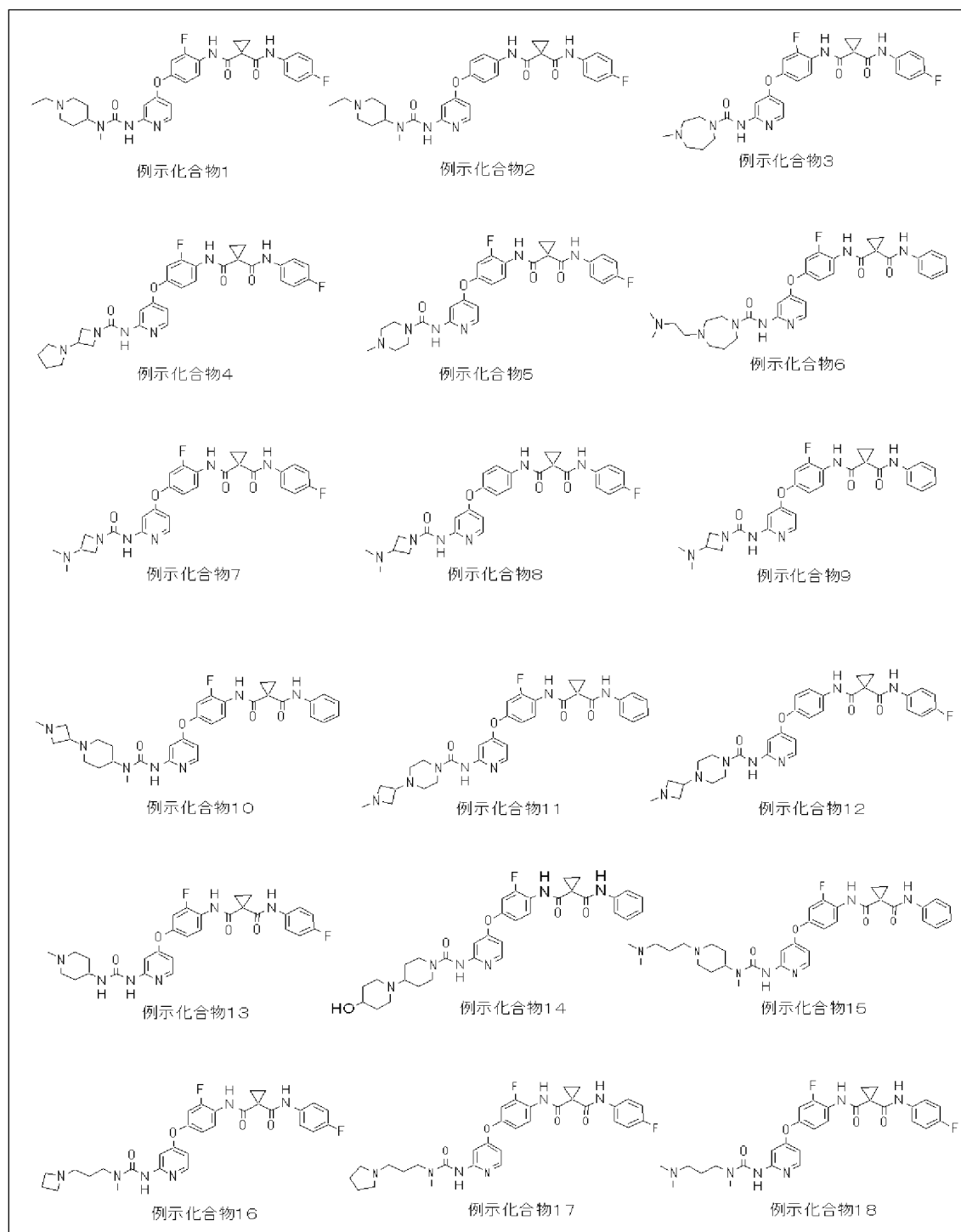
[0373] [表9]



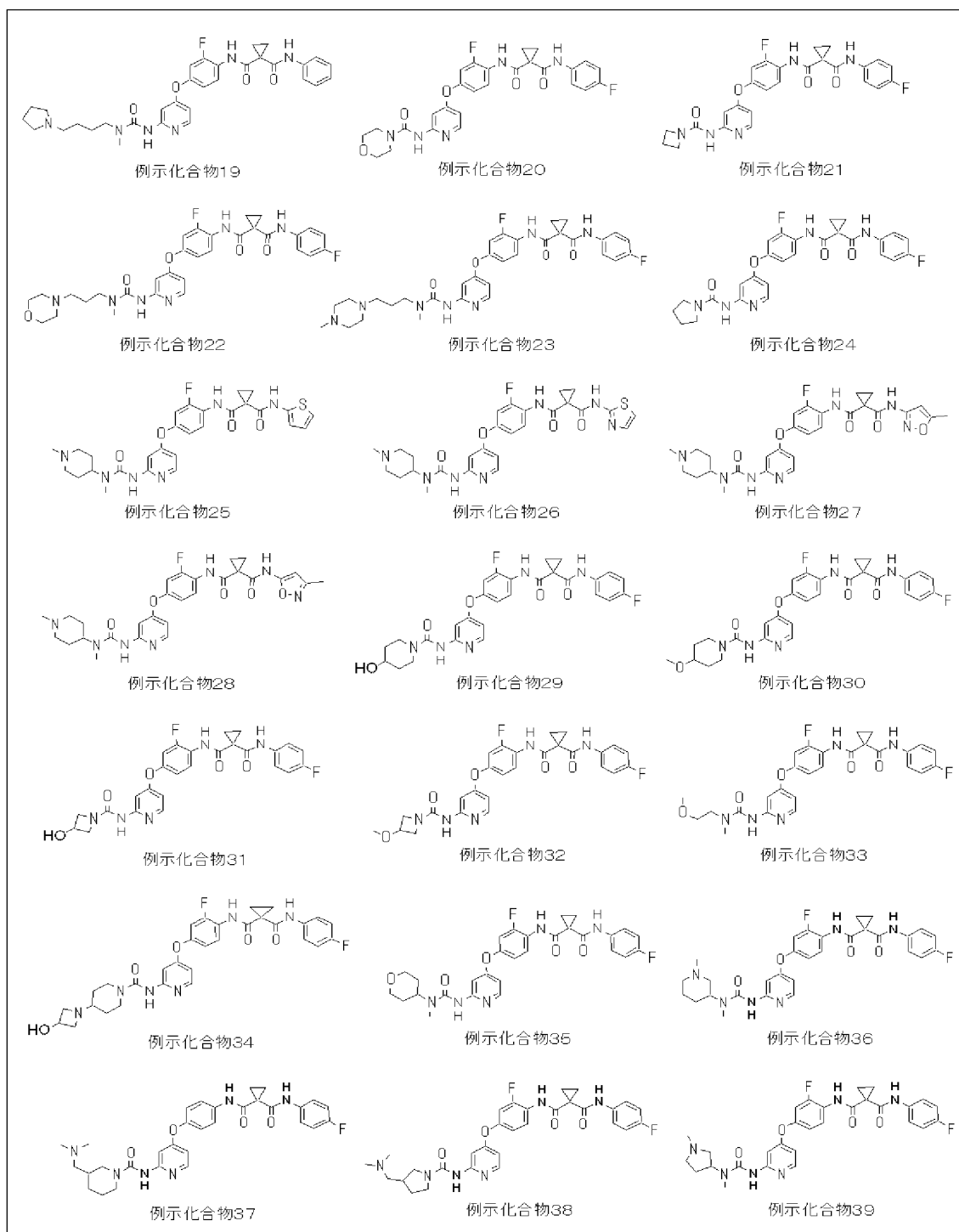
[0374] [表10]



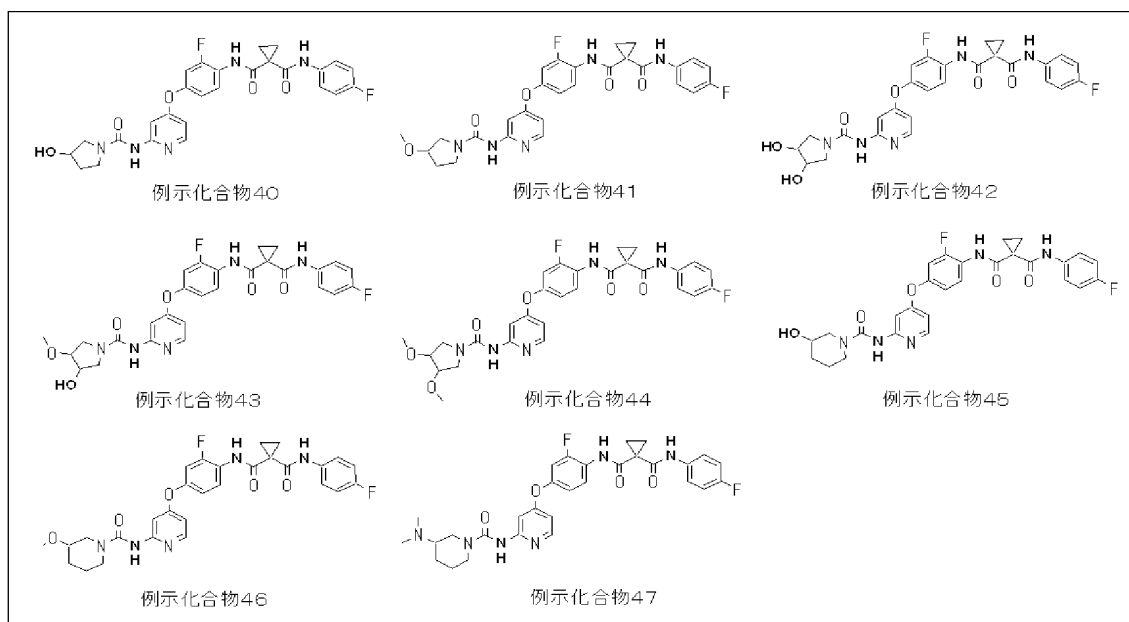
[0375] [表11]



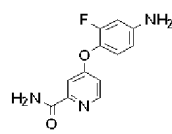
[0376] [表12]



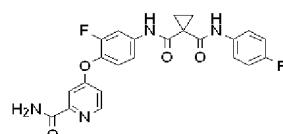
[0377] [表13]



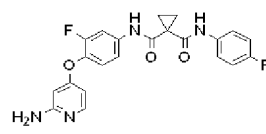
[0378] [表14]



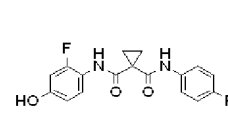
製造例62



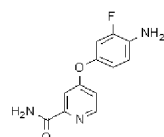
製造例63



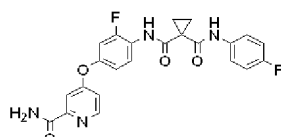
製造例64



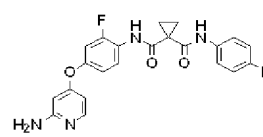
製造例65



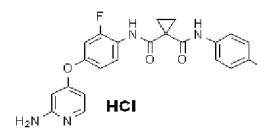
製造例66



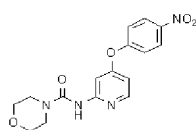
製造例67



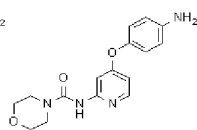
製造例68



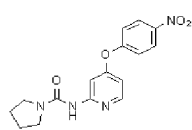
製造例69



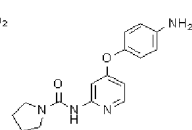
製造例70



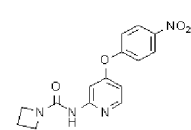
製造例71



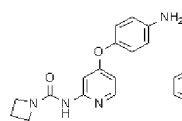
製造例72



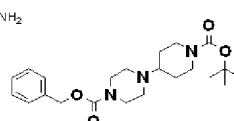
製造例73



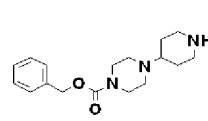
製造例74



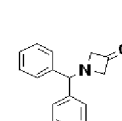
製造例75



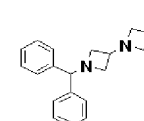
製造例76



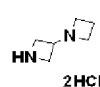
製造例77



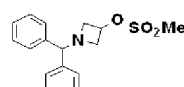
製造例78



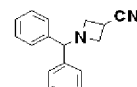
製造例79



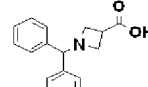
製造例80



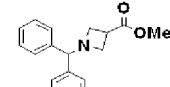
製造例81



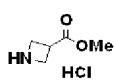
製造例82



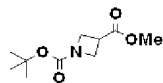
製造例83



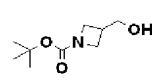
製造例84



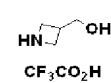
製造例85



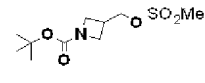
製造例86



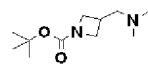
製造例87



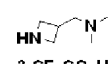
製造例88



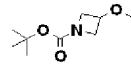
製造例89



製造例90



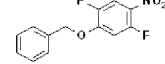
製造例91



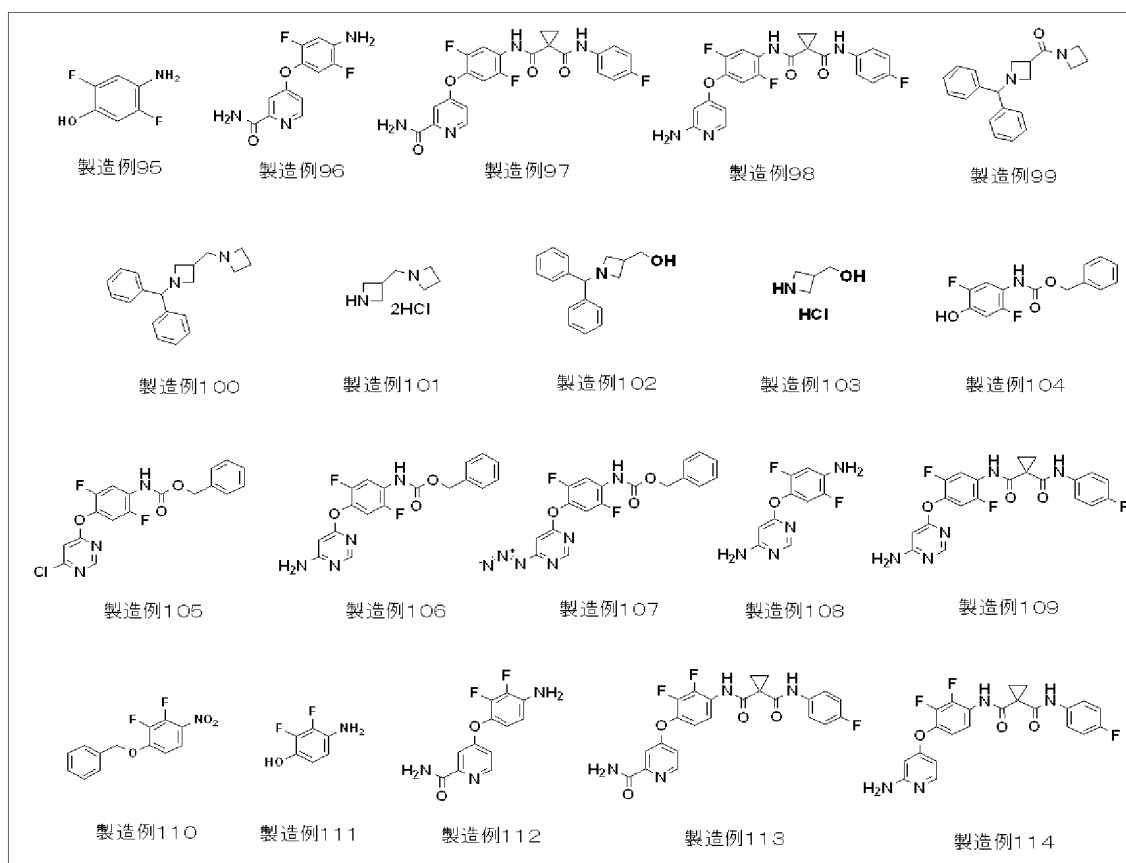
製造例92



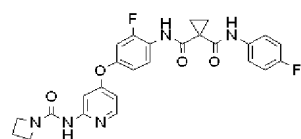
製造例93



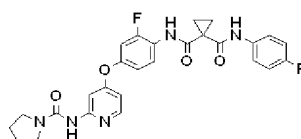
製造例94



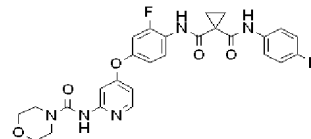
[0380] [表16]



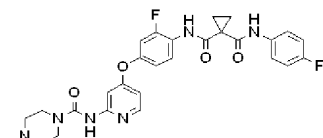
实施例61



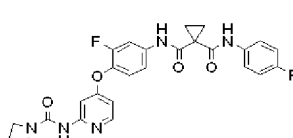
实施例62



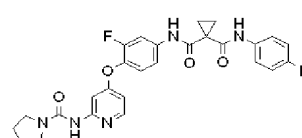
实施例63



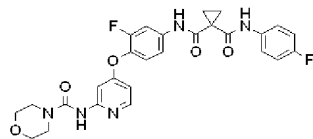
实施例64



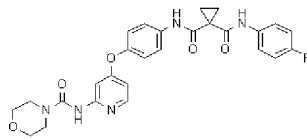
实施例65



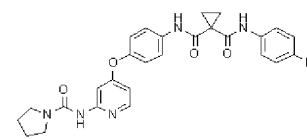
实施例66



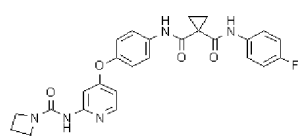
实施例67



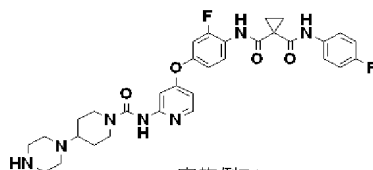
实施例68



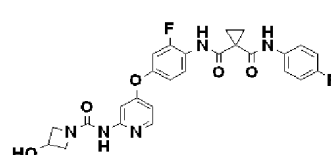
实施例69



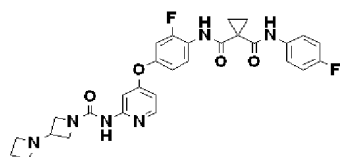
实施例70



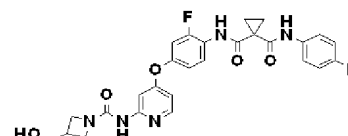
实施例71



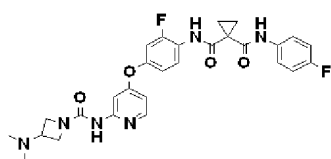
实施例72



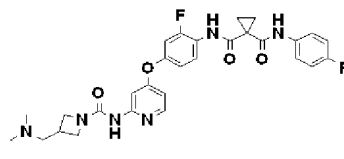
实施例73



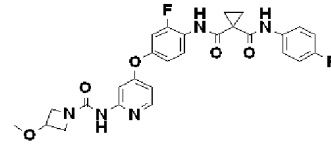
实施例75



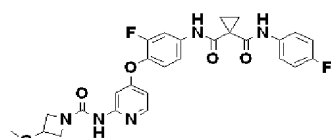
实施例76



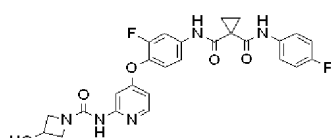
实施例77



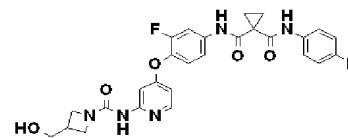
实施例78



实施例79

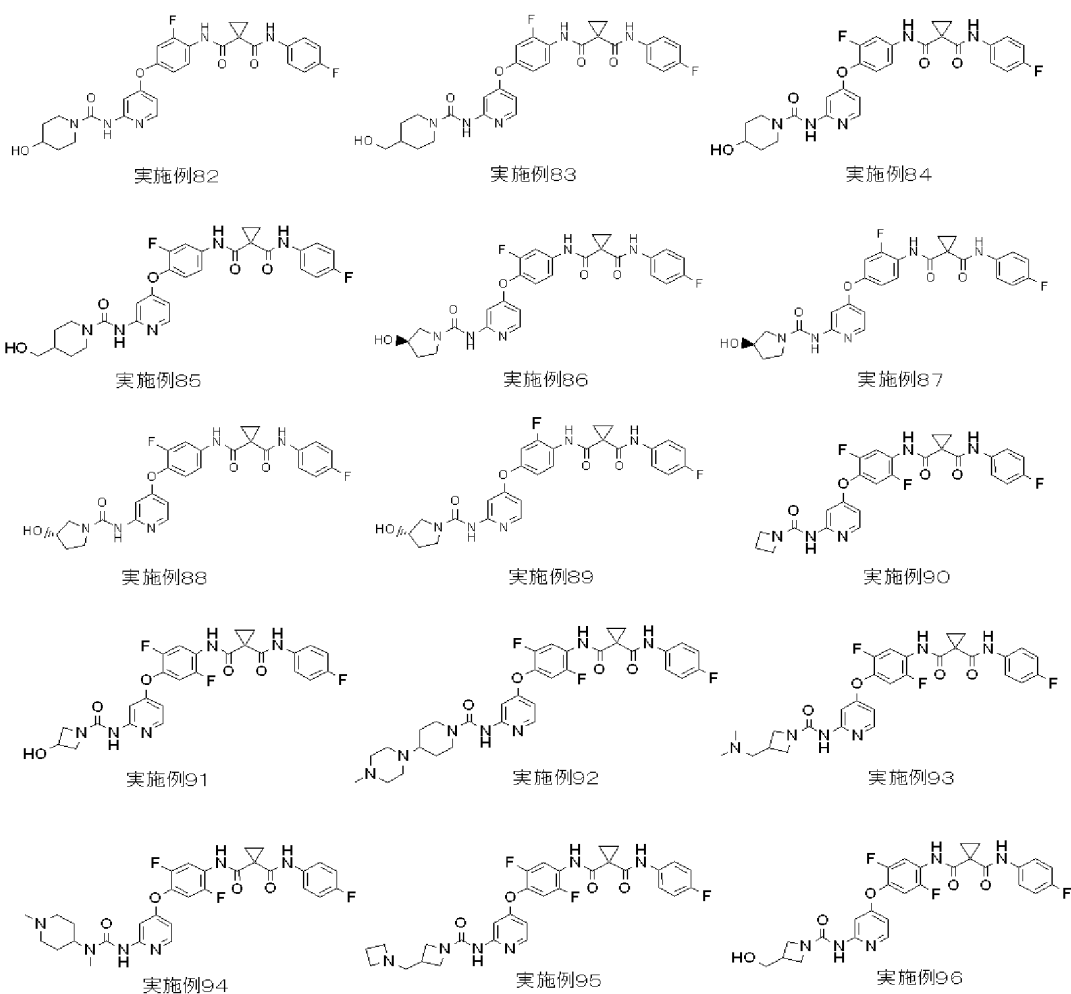


实施例80

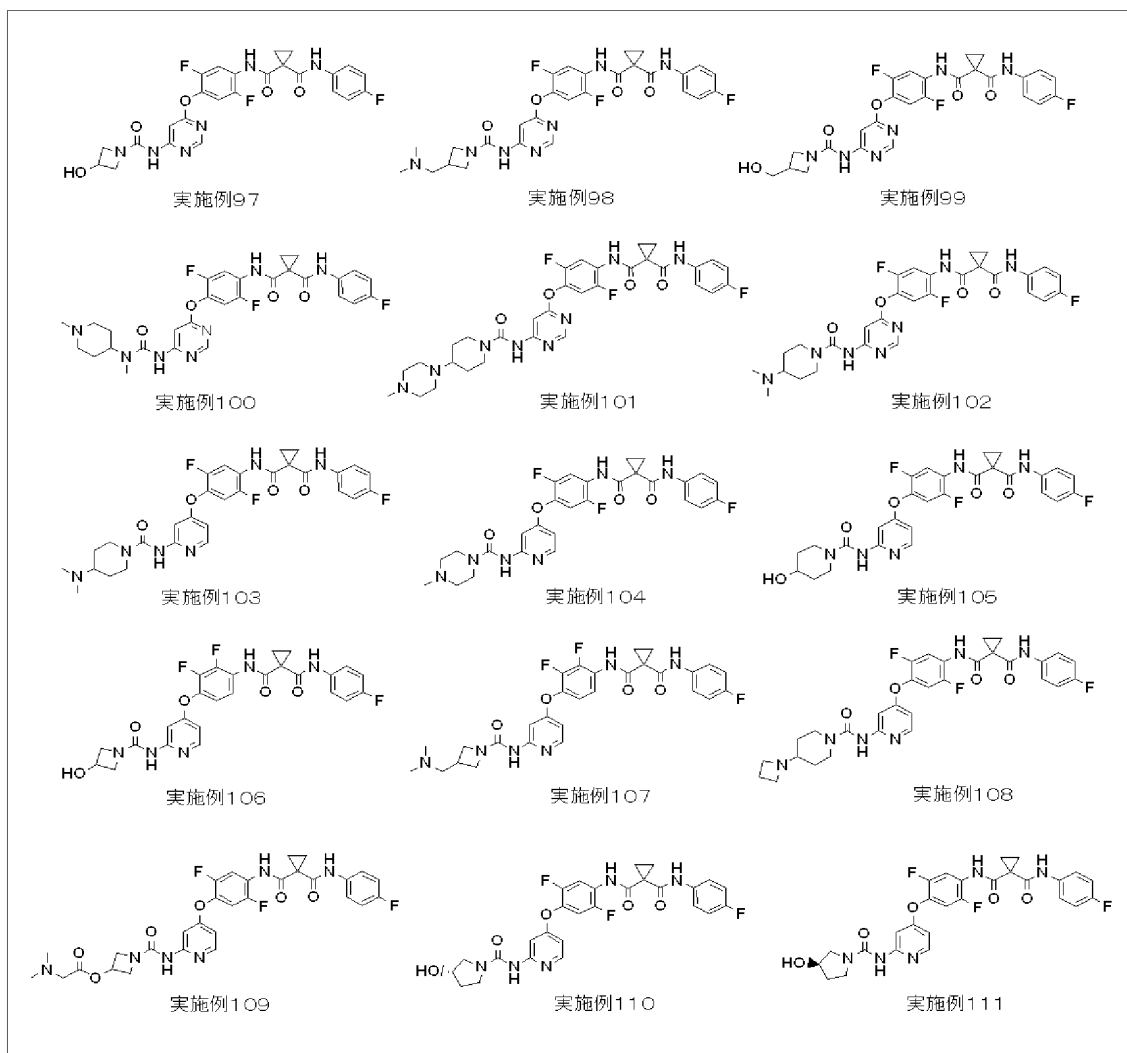


实施例81

[0381] [表17]



[0382] [表18]



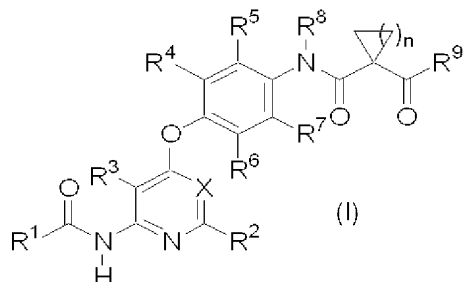
産業上の利用可能性

[0383] 本発明に係る化合物は、優れたHGFR阻害作用を有し、膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式

[化1]



(式中、 R^1 は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 R^{11a} および R^{11b} は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群b]

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} アルケニルオキシ基、 C_{3-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{3-6} アルケニルチオ基、 C_{3-6} アルキニルチオ基、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式 $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 T^1 は、単結合または C_{1-6} アルキレン基を意味する。

T^2 は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-C(=O)-O-$ で表される基、式 $-O-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-O-$ で表される基、式 $-O-S$

O_2- で表される基、式 $-NR^{T1}-$ で表される基、式 $-C(=O)-NR^{T1}-$ で表される基、式 $-NR^{T1}-C(=O)-$ で表される基、式 $-SO_2-NR^{T1}-$ で表される基または式 $-NR^{T1}-SO_2-$ で表される基を意味する。

T^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R^{T1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、下記置換基群cから選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基。)で表される基を意味する。

ただし、 R^1 は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

R^2 および R^3 は、水素原子を意味する。

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、式 $-CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基を意味する。

R^8 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。

R^9 は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}$
 R^{11b} (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記定義と同意義を意味する)で表される基で表される基を意味する。

ただし、 R^9 は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

nは、1ないし2の整数を意味する。

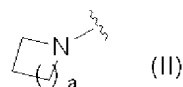
Xは、式 $-C(R^{10})=$ (式中、 R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、式 $-CO-R^{12}$ (式中、 R^{12} は、上記定義と同意義を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基または窒素原子を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩それらの水和物。

- [2] R^1 が、上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

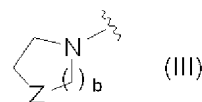
- [3] R^1 が、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

[化2]



(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい式

[化3]



(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^Z-$ (式中、 R^Z は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [4] R^1 が、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル

基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよいチオモルホリン-4-イル基または下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ホルミル基、オキソ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- T^4-T^5 (式中、 T^4 は、カルボニル基またはスルホニル基を意味する。 T^5 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。)で表される基からなり、上記各基は、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アゼチジニル基またはピロリジニル基を有していてもよい。

- [5] R^1 が、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル基、下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいジアゼパン-1-イル基または下記置換基群eから選ばれる置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群e]

メチル基、エチル基、ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、水酸基、メチル基、ジメチルアミノ

基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を有していてもよい。

- [6] R^1 が、下記置換基群gから選ばれる置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピロリジン-1-イル基、下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペリジン-1-イル基または下記置換基群gから選ばれる置換基を有するピペラジン-1-イル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

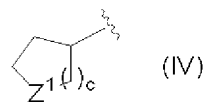
[置換基群g]

ジメチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、アゼチジン-1-イルメチル基、ピロリジン-1-イルメチル基およびピペリジン-1-イルメチル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

- [7] R^1 が、式 $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 R^{11a} および R^{11b} は、上記請求項1に記載の R^{11a} および R^{11b} と同意義を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [8] R^1 が、式 $-NR^{11c}R^{11d}$ (式中、 R^{11c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11d} は、 C_{1-6} アルキル基または式

[化4]



(式中、cは、1ないし3の整数を意味する。 Z^1 は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式 $-NR^{Z1}-$ (式中、 R^{Z1} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 R^{11d} は上記請求項1に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [9] R^1 が、式 $-NR^{11e}R^{11f}$ (式中、 R^{11e} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{11f} は、 C_{1-6} アルキル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11f} は、

上記請求項4に記載の置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [10] R^1 が、式 $-NR^{11g}R^{11h}$ (式中、 R^{11g} は、水素原子またはメチル基を意味する。 R^{11h} は、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11h} は、下記置換基群fから選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群f]

メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、アセチル基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基およびピペラジニル基からなり、上記各基は、メチル基またはジメチルアミノ基を有していてもよい。

- [11] R^1 が、式 $-N(CH_3)R^{11i}$ (式中、 R^{11i} は、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、ピロリジン-3-イル基またはピペリジン-4-イル基を意味する。ただし、 R^{11i} は、下記置換基群hから選ばれる置換基を有する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群h]

ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジメチルアミノエチル基、ジメチルアミノプロピル基および1-メチルアゼチジン-3-イル基。

- [12] R^1 が、式 $-N(CH_3)R^{11j}$ (式中、 R^{11j} は、1-メチルピペリジン-4-イル基または1-エチルピペリジン-4-イル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [13] R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基である請求項1~12のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [14] R^8 が、水素原子である請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- [15] Xが、式 $-C(R^{10a})$ (式中、 R^{10a} は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。)で表される基である請求項1~14のいずれか1項記載の化合物もしくはそ

の塩またはそれらの水和物。

- [16] Xが、窒素原子である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [17] nが、1である請求項1～16のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [18] R⁹が、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-C₆₋₁₀ アリールアミノ基、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-5～10員ヘテロアリールアミノ基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-4～10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [19] R⁹が、上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ基または上記請求項1に記載の置換基群aもしくは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよいモノ-C₆₋₁₀ アリールアミノ基である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [20] 一般式(I)で表される化合物が、
- (1) N-[4-({2-[(4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl} carbonyl) amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (2) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl) amino]carbonyl} amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl) cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (3) N-(4-Fluorophenyl)-N'-{2-fluoro-4-[(2-{[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl] carbonyl} amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl} cyclop

ropane-1, 1-dicarboxamide、

(4) N-[4-({2-[(4-[(Dimethylamino)methyl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(5) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl}-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(6) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(7) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(8) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(9) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(1-methylazetidin-3-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(10) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(11) N-(4-{[2-({[4-(Azetidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(12) N-(4-Fluorophenyl)-N'-(2-fluoro-4-{[2-({[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(13) N-(4-{[2-({[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(14) N-(4-{[2-({[(3R)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(15) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(16) N-(2-Fluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(17) N-[4-({2-[(4-[3-(Dimethylamino)azetidin-1-yl]piperidin-1-yl]carbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(18) N-(4-{[2-({[(1-Ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2-fluorophenyl)-N'-phenylcyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(19) N-[4-({2-[(Azetidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-fluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(20) N-(4-Fluorophenyl)-N'-[2-fluoro-4-({2-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]pyridin-4-yl}oxy)phenyl]cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(21) N-{2-Fluoro-4-[(2-({[(3-hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide,

(22) N-[4-({2-[(1, 3'-Biazetidin-1'-ylcarbonyl)amino]pyridin-4

—yl}oxy) — 2-fluorophenyl] — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(23) N — (2-Fluoro-4- {[2- ({[3- (hydroxymethyl) azetidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(24) N — (4- {[2- ({[3- (Dimethylamino) azetidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} — 2-fluorophenyl) — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(25) N — [4- ({2- [({3- [(Dimethylamino) methyl] azetidin-1-yl} carbonyl) amino] pyridin-4-yl} oxy) — 2-fluorophenyl] — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(26) N — {2-Fluoro-4- [(2- {[4- (hydroxypiperidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl} — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(27) N — (2-Fluoro-4- {[2- ({[4- (hydroxymethyl) piperidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(28) N — (2-Fluoro-4- {[2- ({[(3R) — 3-hydroxypyrrolidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(29) N — (2-Fluoro-4- {[2- ({[(3S) — 3-hydroxypyrrolidin-1-yl] carbonyl} amino) pyridin-4-yl] oxy} phenyl) — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(30) N — [4- ({2- [(Azetidin-1-yl carbonyl) amino] pyridin-4-yl} oxy) — 2, 5-difluorophenyl] — N' — (4-fluorophenyl) cyclopropane — 1, 1-dicarboxamide、

(31) N — {2, 5-Difluoro-4- [(2- {[3- (hydroxyazetidin-1-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) oxy] phenyl} — N' — (4-fluorophenyl) cycloprop

ane-1, 1-dicarboxamide、

(32) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(33) N-[2, 5-Difluoro-4-({2-[(3-[(dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyridin-4-yl]oxy)phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(34) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(35) N-{4-[2-{3-(Azetidin-1-ylmethyl)azetidin-1-ylcarbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(36) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(37) N-{2, 5-Difluoro-4-[(4-{[3-(hydroxyazetidin-1-yl)carbonyl]amino}pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(38) N-[4-({4-[(3-[(Dimethylamino)methyl]azetidin-1-yl}carbonyl)amino]pyrimidin-6-yl]oxy)-2, 5-difluorophenyl]-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(39) N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-({[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

(40) N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-({[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、

- (41) N-(2, 5-Difluoro-4-{[4-({[4-(4-methylpiperazin-1-yl) piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyrimidin-6-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (42) N-(4-{[2-({[4-(Dimethylamino) piperidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (43) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-methylpiperazin-1-yl) carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (44) N-{2, 5-Difluoro-4-[(2-{[(4-hydroxypiperidin-1-yl) carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (45) N-{4-[(2-{[(4-Azetidin-1-yl)piperidin-1-yl]carbonyl]amino}pyridin-4-yl]oxy}oxy}-2, 5-difluorophenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (46) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[3-(2-dimethylaminoacetoxy)azetidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamide、
- (47) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamideまたは
- (48) N-(2, 5-Difluoro-4-{[2-({[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)pyridin-4-yl]oxy}phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1, 1-dicarboxamideである請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[21] 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[22] 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増

殖因子受容体阻害剤。

[23] 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

[24] 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[25] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である請求項24記載の抗腫瘍剤。

[26] 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/75, A61K31/4409, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, A61P35/04, A61P43/00, C07D239/47, C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text & JP 2002-536056 A & JP 2005-272474 A & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & US 2004/053908 A1 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A & CN 1478078 A & MX 2003003362 A & ZA 200303567 A & NZ 525324 A	1-26
A	WO 2004/089286 A2 (IRM L.L.C.), 21 October, 2004 (21.10.04), Full text & EP 1613595 A2 & US 2005/014753 A1 & AU 2004227943 A & BR 200409173 A	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 October, 2006 (06.10.06)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2006 (17.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316331

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/000660 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), Full text & JP 2003-507066 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1 & KR 2004030690 A & AU 2002313249 A1 & CN 1553899 A	1-26
A	WO 2004/076412 A2 (SUGEN, INC.), 10 September, 2004 (10.09.04), Full text & EP 1603570 A2 & US 2005/009840 A1 & AU 2004215428 A1 & BR 200407827 A & MX 2005009063 A1	1-26
P,A	WO 2005/082855 A1 (Eisai Co., Ltd.), 09 September, 2005 (09.09.05), Full text (Family: none)	1-26
P,A	WO 2005/082854 A1 (Eisai Co., Ltd.), 09 September, 2005 (09.09.05), Full text & US 2005/277652 A1	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316331

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D401/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D213/75(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D213/75, A61K31/4409, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, A61P35/04, A61P43/00, C07D239/47, C07D401/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 2002/32872 A1（エーザイ株式会社）2002.04.25, 全文 & JP 2002-536056 A & JP 2005-272474 A & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & US 2004/053908 A1 & AU 200195986 A & NO 200301731 A & KR 2003040552 A & HU 200302603 A & CN 1478078 A & MX 2003003362 A & ZA 200303567 A & NZ 525324 A	1-26	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 6 . 1 0 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 1 7 . 1 0 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 新 留 素 子	4 P 2 9 3 9
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/089286 A2 (IRM LLC) 2004. 10. 21, 全文 & EP 1613595 A2 & US 2005/014753 A1 & AU 2004227943 A & BR 200409173 A	1-26
A	WO 2003/000660 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 01. 03, 全文 & JP 2003-507066 A & EP 1411046 A1 & US 2004/242603 A1 & KR 2004030690 A & AU 2002313249 A1 & CN 1553899 A	1-26
A	WO 2004/076412 A2 (SUGEN, INC.) 2004. 09. 10, 全文 & EP 1603570 A2 & US 2005/009840 A1 & AU 2004215428 A1 & BR 200407827 A & MX 2005009063 A1	1-26
P A	WO 2005/082855 A1 (エーザイ株式会社) 2005. 09. 09, 全文 (ファミリーなし)	1-26
P A	WO 2005/082854 A1 (エーザイ株式会社) 2005. 09. 09, 全文 & US 2005/277652 A1	1-26